

**ЦЕНТРО-
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ
РЕГУЛЯЦИЯ
СИСТЕМНЫХ
ПРОЦЕССОВ**

ЛЕНИНГРАД 1974

1
КРАС

НЕИ
Р

(ПО

Под р

2

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
I ЛЕНИНГРАДСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО
КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА

Сборник трудов кафедры фармакологии

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ
РЕГУЛЯЦИЯ СИСТЕМНЫХ
ПРОЦЕССОВ

(ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ)

Под редакцией чл.-корр. АМН СССР, проф. А. В. Вальдмана

*Дорогому Степану
Ивановичу Золотухину
с уважением,*

А. Вальдман

5. VI. 74.

ЛЕНИНГРАД • 1974

I. P. PAVLOV MEDICAL INSTITUTE OF LENINGRAD
PROCEEDINGS OF THE CHAIR OF PHARMACOLOGY

NEUROPHARMACOLOGICAL REGULATION OF THE SYSTEM PROCESSES

(PSYCHOPHARMACOLOGY OF BEHAVIOR)

Edited by A. V. Valdman, M. D.

Professor of Pharmacology, Corresponding Member
of the USSR Academy of Medical Sciences

LENINGRAD • 1974

Предисловие . . .
Вальдман А. В.
макологи . . .
Козловская М. М.
экспериментально вы
Звартау Э. Э.
эффективной и «хол
Пошивалов В. П.
лиз агрессивного пов
Шапошников А.
и изучению молекуля
поведения . . .
Паткина Н. А. Ф.
«заказания» . . .
Петряевская Н. И.
фактов психотропных
зательного поведения
Каткова Е. Б.,
психотропных средств
реакции . . .
Козловская М. М.
тативных и гормональ
занного электрически
Афанасьева Н. Б.
симпто-вегетативные
вого психогенными ст
Литература . . .

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Предисловие	5
Вальдман А. В. Насущные проблемы экспериментальной психофармакологии	7
Козловская М. М. Выявление психотропной активности на модели экспериментально вызванных сдвигов эмоционального состояния	12
Звартау Э. Э. Физиологическое и фармакологическое изучение аффективной и «холодной» атаки у кошек	30
Пошивалов В. П. Фармакологический и психофизиологический анализ агрессивного поведения в условиях зоосоциального взаимодействия	60
Шапошников А. М., Пошивалов В. П. Экспериментальные подходы к изучению молекулярных механизмов агрессивного и аутоагрессивного поведения	84
Паткина Н. А. Фармакологическое изучение систем «поощрения» и «наказания»	93
Петряевская Н. В., Андреев Б. В. Системный принцип оценки эффектов психотропных средств на модели целенаправленного пищедобывательного поведения	116
Каткова Е. Б., Гельдыев К. Г. Поведенческий анализ влияния психотропных средств на простые мотивационные и эмоциональные реакции	131
Козловская М. М., Звартау Э. Э. Фармакологический анализ вегетативных и гормональных проявлений эмоционального напряжения, вызванного электрической стимуляцией эмоциогенных структур	147
Афанасьева Н. Б., Бешимов А. Влияние нейротропных средств на сомато-вегетативные проявления эмоционального напряжения, вызванного психогенными стресс-стимулами	169
Литература	177

CONTENTS

	Pages.
Preface	5
A. V. Valdman. Actual problems of the experimental psychopharmacology	7
M. M. Kozlovskaya. The study of psychotropic activity on the models of experimentally induced shifts in the emotional state	12
E. E. Zvartau. Physiological and pharmacological studies of the affective and predatory attack in cats	30
V. P. Poshivalov. Pharmacological and psychophysiological analysis of the aggressive behavior with special reference to zoosocial interactions	60
A. M. Shaposhnikov, V. P. Poshivalov. Experimental approaches to the study of molecular mechanisms of aggressive and autoaggressive behavior	84
N. A. Patkina. Pharmacological studies of the «reward» and «punishment» systems	93
N. V. Petriaevskaya, B. V. Andreev. The system principle in estimation of psychotropic drugs effect on the model of goal — directed alimentary behavior	116
E. B. Katkova, K. G. Geldyev. The behavioral analysis of the influence of psychotropic drugs on the elementary motivational and emotional reactions	131
M. M. Kozlovskaya, E. E. Zvartau. Pharmacological analysis of autonomic and hormonal manifestations of the emotional stress provoked by electrical stimulation of «emotiogenic» structures	147
N. B. Afanasjeva, A. B. Beshimov. The influence of neurotropic drugs on somato — autonomic manifestations of the emotional stress evoked by psychological stress-stimuli	169
References	177

ПРЕДИСЛОВИЕ

На кафедре фармакологии 1 Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова более десяти лет проводится направленное изучение нейрофизиологических механизмов действия психотропных средств. Эти работы продолжают традиционное научное направление кафедры по изучению основ нейрофармакологического действия разных классов химических соединений на функциональные (нейрофизиологические) процессы центральной нервной системы, на процессы центрального регулирования сложных системных реакций организма.

Следует подчеркнуть, что все эти исследования являются дальнейшим развитием теоретических концепций академика АМН СССР В. В. Закусова по нейрофизиологическим аспектам фармакологии нервной системы, по изучению влияния нейротропных средств на синаптическую передачу нервного возбуждения, на координационные и интегративные функции центральной нервной системы (см. обобщающие работы — Закусов, 1972, 1973).

Результаты экспериментальных наблюдений психофармакологического профиля, выполненные на кафедре фармакологии 1 ЛМИ, нашли достаточно широкое отражение в отечественной и зарубежной печати, частично суммированы в тематических сборниках научных работ кафедры: «Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной фармации и синаптической передачи», Л., 1963, «Pharmacology and Physiology of the Reticular Formation», Elsevier publ. Co., Amsterdam, 1967; «Нейрофармакология процессов центрального регулирования», Л., 1969; в коллективной монографии «Экспериментальная нейрофизиология эмоций», Л., Наука, 1972; в материалах Всесоюзных симпозиумов, организованных кафедрой: «Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций»; Л., Наука, 1971; «Нейрональные механизмы боли», Л., 1973.

На основании экспериментальных исследований, выполненных сотрудниками кафедры, разработан ряд принципиальных концепций о функционально-морфологической организации систем регуляции эмоционального поведения, разработаны приемы воспроизведения и оценки натуральных и патологических

эмоциональных состояний у животных, приближающихся по своей нейрофизиологической природе к некоторым эмоционально-патологическим состояниям; изучено действие ряда психофармакологических препаратов на нейрофизиологические системы регуляции эмоциональных и мотивационных реакций; разработан метод изучения воздействия психотропных средств на вегетативные и гормональные сдвиги, сопутствующие эмоциям и эмоциональным напряжениям, что является важным в связи с проблемой психосоматических заболеваний; получены оригинальные факты о действии психотропных средств на эмоциональное напряжение, обусловленное болью.

Весьма плодотворным для дальнейшего развития психофармакологических исследований явилось применение системного анализа, теоретической концепции академика П. К. Анохина о функциональной системе. Это позволило оценивать действие психотропных средств на отдельные функциональные элементы целостной системы управления поведением.

В настоящем сборнике представлены работы, являющиеся дальнейшим развитием психофармакологических исследований коллектива кафедры фармакологии ИЛМИ. На основании собственных экспериментальных данных и анализа литературного материала оцениваются особенности действия ряда психотропных соединений на процессы (системы), регулирующие эмоциональное состояние и системы эмоционального выражения, на разные типы агрессивного поведения, индуцированного электрической стимуляцией, изоляцией или зоосоциальным взаимодействием, на системы подкрепления и наказания, на мотивационные системы, выполняющие триггерную функцию в развитии поведенческих реакций и ряда эмоциональных состояний, на отдельные проявления, связанные с разными этапами функциональной системы поведенческого акта. Особое внимание уделяется методическим аспектам экспериментальных психофармакологических исследований.

Авторы надеются, что материалы этого издания будут полезны тем, кто связан с экспериментальной и клинической психофармакологией, а также исследователям, изучающим нейрофизиологические и этологические аспекты эмоционально-поведенческих реакций животных.

НАСУЩНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

А. В. ВАЛЬДМАН

За последние 10—15 лет психофармакология развилась в обширную и во многом самостоятельную отрасль медицины. Успехи ее несомненны. Психотропные средства широко используются в клинике при разных психопатологических нарушениях, для регуляции эмоционального состояния при ажитации или депрессии. Однако практическое применение психофармакологических веществ намного опережает развитие экспериментально-теоретического базиса психофармакологии.

Номенклатура лечебных препаратов различного спектра психотропного действия ежегодно расширяется, благодаря большим успехам синтетической химии и работам по скринингу новых эффективных средств. Но поиски психотропных средств лишь частично базируются на теоретических положениях экспериментальной психофармакологии, главным образом касающихся биохимических механизмов психотропного эффекта. Изучение нейрохимических основ действия разных классов химических соединений, обладающих направленной психотропной потенцией, осуществляется достаточно широко и плодотворно многими лабораториями как в Советском Союзе, так и за рубежом.

По линии исследования нейрофизиологических основ психофармакологического воздействия большого прогресса пока еще не намечилось. Интенсивность поисков в этом направлении недостаточна. Во многом факты такого профиля получены при физиологических исследованиях, без достаточного углубления в проблемы психофармакологии. В свою очередь, во многих работах фармакологического плана, нейрофизиологические проблемы анализируются весьма поверхностно.

Период увлечения электрофизиологическим анализом действия психотропных средств, когда было накоплено много фактов об их влиянии на систему ретикулярной формации, на неспецифические таламические системы, на вызванные потенциалы в разных структурах мозга, сменился скептическим отношением к таким исследованиям. Это вполне закономерно, так как несмотря на огромный фактический материал, имеющий значение для частных вопросов нейрофармакологии, подобные исследования не смогли выявить и объяснить самое существенное — специфику психотропного эффекта отдельных соединений.

Использование метода условных рефлексов для анализа психотропного воздействия химических веществ, хотя и обогатило фармакологию новым комплексом фактов, но также не явилось адекватным способом исследования. Психотропный эффект не мог быть квалифицирован в терминах классического учения о высшей нервной деятельности.

Очень широко в последние годы применяются разнообразные инструментальные (психофизиологические) методы отбора и оценки психотропных средств. Фактический материал такого содержания необозрим. Для скрининга новых соединений весьма удобны простые методы, выявляющие принципиальную направленность действия химических соединений на поведенческие проявления животных, обусловленные предварительным обучением. Но результаты таких психофармакологических исследований носят описательный характер и не вскрывают нейрофизиологическую сущность этих сдвигов.

Этологический (поведенческий) анализ психотропных средств приобрел права гражданства после утверждения этологии как науки о поведении животных. Терпеливые и обстоятельные исследования этологов выявили большую сложность индивидуальных, внутривидовых и межвидовых зоосоциальных взаимоотношений животных, не укладывающихся в упрощенные схемы условнорефлекторного поведения. Стало очевидным, что многие психофизиологические категории, хорошо исследованные у человека, в том же принципиальном качестве существуют и у животных. Естественно, что изучение воздействия фармакологических веществ на психические функции не может не учитывать современных достижений этологии. Однако, довольно примитивное и поверхностное использование этологических приемов в психофармакологии порождает немало противоречий при объяснении фактов. Трактовка поведенческих проявлений, фиксируемых разными исследователями для оценки психофармакологического эффекта, далеко не безупречна и во многом субъективна.

Значительный прогресс нейрофизиологического изучения функциональной роли разных субстратов мозга в интеграции сложных процессов организма был сделан посредством применения метода локальной стимуляции глубоких структур в условиях хронического эксперимента. На базе таких исследований делались попытки локализации «субстрата эмоций», выделения зон, связанных с возникновением страха, гнева, удовольствия. Поскольку среди разных аспектов клинического использования психотропных средств, их применение для коррекции патологических сдвигов эмоциональной сферы занимает весьма существенное место, совершенно естественно, что такой подход сразу же был привлечен к психофармакологическим исследованиям. Методы электрической или химической стимуляции гипоталамических «центров» эмоциональных проявлений

«страха — ярости» прочно вошли в набор экспериментальных приемов психофармакологии. Однако принципиальное значение при оценке действия психотропных средств на ответные проявления животного имеет дифференцирование нейрофизиологической сущности этого поведенческого акта. Следует четко различать реакции, связанные с возникновением психологического сдвига (эмоциональное состояние), от экспрессивных проявлений эмоционального выражения (например, типа «ложной ярости»), которые интегрируются стволовыми структурами и могут не быть связаны с изменением эмоционального состояния. В подавляющем большинстве экспериментальных психофармакологических исследований это кардинальное положение не принимается во внимание.

На основании обобщения многочисленных экспериментальных данных о результатах локальной стимуляции глубоких структур мозга сложилось достаточно аргументированное представление, что каждый тип поведения складывается из серии моторных и вегетативных фрагментов, организованных определенным образом во времени и пространстве и имеющих свои церебральные системы управления. В зависимости от того, какая локальная зона (структура) мозга стимулируется, может быть получен либо изолированный фрагмент без цели и связи с зоосоциальными или окружающими факторами (вокализация, моторные манифестации), либо хорошо организованный и целесообразный акт, модулированный окружением, обусловленный определенной мотивацией, но не связанный с эмоциональным переживанием (например, «холодная атака»), либо целостная эмоционально-поведенческая реакция со всеми ее составляющими элементами. Выявление определенных психологических (эмоциональных) сдвигов и определение их качественной характеристики не может осуществляться на основе субъективной оценки экспериментатора, но должно тестироваться по типу ответного реагирования животного на комплекс воздействий, имеющих биологическую значимость.

Метод химической стимуляции мозга медиаторными веществами позволяет оценивать роль определенных отделов мозга в генезе тех или иных поведенческих проявлений и преимущественную нейрохимическую организацию так называемых «триггерных» механизмов. Однако становится все более очевидным, что даже самые тонкие аналитические исследования о воздействии разных медиаторов на нейронные или структурные ансамбли мозга не позволяют понять целостный эффект психотропного средства на сложный, многокомпонентный процесс эмоционально-поведенческого акта.

Оценка психофармакологического воздействия на поведение, развивающееся на основе мотивационных, эмоциональных, ситуационных или иных факторов, обычно квалифицируется в альтернативной форме. При этом утрачивается представление

о качественных или количественных сдвигах отдельных функциональных компонентов поведения, которые в своей основе могут иметь различные нейрофизиологические механизмы. Однако само по себе увеличение фактического материала посредством детализации бесконечного числа отдельных признаков поведенческого акта, доступных регистрации, не является решением проблемы и только создает иллюзию большей объективизации.

Совершенно очевидно, что дальнейшее развитие экспериментальной психофармакологии в ее этологическом и нейрофизиологическом аспекте требует единой методологической основы, которая способствовала бы обобщению массы отдельных фактов с позиции общебиологической концепции. В настоящее время наиболее обоснованной перспективной теоретической базой является системный анализ. Концепция о функциональной системе (П. К. Анохин) как принципе организации множества нейрональных элементов мозга в единую систему интеграции и реализации сложных форм ответного реагирования организма особенно продуктивна для анализа целенаправленного поведения. Приложение этих идей к психофармакологии позволяет осуществлять оценку фармакологического эффекта не только по номенклатуре отдельных фрагментарных проявлений поведенческого акта, но и в смысловых категориях функциональной системы управления поведением. И это не просто семантическая проблема. Выделение базальных категорий (процессов), участвующих в организации сложных форм адаптивного поведения, их детальное изучение нейрофармакологическими и психофармакологическими методами, является гарантией успешности и результативности дальнейшего экспериментального изучения организации психической деятельности. А без этого невозможен и прогресс психофармакологии.

В связи с этим, важно осуществление психофармакологического анализа каждого из звеньев функциональной системы эмоционального или мотивационного поведения, выделение принципиального значения отдельных этапов формирования этой системы для реализации последующего поведения и определение преимущественного нейрхимического (медиаторного) механизма, связанного с реализацией этого звена. Психотропные средства, в основе фармакологического действия которых лежит вмешательство в те или иные нейрхимические процессы мозга, расщепляют целостную функциональную систему поведенческого акта, оказывают преимущественное влияние на отдельные ее звенья, что и определяет особенности психофармакологического спектра отдельных препаратов.

Однако для психофармакологии особенно важно не только фиксирование всех сдвигов целенаправленного поведения, которые вызываются разными химическими соединениями, но и определение нейрофизиологических основ их лечебного эффекта

в условиях психопатологии, при нарушении функциональной системы организации поведения, при патологических эмоциях и мотивациях. А для этого должны быть использованы адекватные методы экспериментального воспроизведения психопатологических сдвигов.

Поскольку психофармакология — это комплекс проблем, фактов и теоретических концепций, связанных с действием химических веществ на сложнейшие функциональные процессы, которые регулируются многими образованиями центральной нервной системы, от коры головного мозга до исполнительных нейронов спинального уровня, то и анализ того, где же проявляется действие вещества, очень сложен. Этот процесс не может быть упрощенно представлен как сепаратное изменение состояния исполнительных систем, либо так называемых «интегративных центров», либо сдвигов «интрацентральных отношений». Специфичность действия психотропного препарата должна быть экспериментально доказана тем, что иные звенья функциональной системы или процессы регуляции других функций не изменяются данным соединением в диапазоне доз, оказывающих «психотерапевтическое» воздействие. И, напротив, что соединения иной фармакотерапевтической потенции не воздействуют на процесс, используемый в качестве критерия выявления специфической психофармакологической активности.

Углубленное изучение нейрофизиологических механизмов действия психотропных средств имеет не просто академический интерес. Такие сведения должны лежать в основе целенаправленного изыскания новых лечебных соединений. Они нужны для более рационального патогенетического обоснования возможностей психофармакологического воздействия. И, наконец, психофармакологический анализ углубляет представления об организации сложнейших проявлений психической сферы, что имеет большое общебиологическое значение.

Актуальными проблемами экспериментальной психофармакологии сегодня являются: а) разработка адекватных моделей, которые позволяли бы объективно определять параметры основных качественных характеристик эмоциональной и мотивационной деятельности; б) использование адекватных нейрофизиологических моделей для объективного анализа и оценки психотропного эффекта соединений разных классов; в) выявление особенностей действия психотропных средств на отдельные элементы функциональной системы эмоционального поведения; г) разработка нейрофизиологических моделей психопатологических сдвигов с целью выявления лечебного эффекта психотропных средств.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННЫХ СДВИГОВ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

М. М. КОЗЛОВСКАЯ

Эмоциональное состояние может быть вызвано как у человека, так и у животных электрической (или химической) стимуляцией тех отделов мозга, которые включаются в структуры регуляции эмотивной сферы (Кинг, 1961; Хис, 1963; Бехтерева и соавт., 1967, 1968). Несомненно, что изменения нейрохимических процессов мозга, сдвиги или нарушения в обмене катехоламинов, серотонина также отражаются на изменении эмоционального состояния. Отрицательное эмоциональное состояние оказывает существенное влияние на отношение человека к окружающей обстановке, изменяет характер поведения, затрудняет и ухудшает выполнение навыков. Изменение эмоционального восприятия (смена настроений) отражается на течении мотиваций, может изменять реакцию на внешние сигналы, силу, объем и даже характер ответа, нарушает адекватность биологической реакции, т. е. коренным образом трансформирует нормальное поведение. Показано, что и у животных электрическая стимуляция различных «точек» мозга не просто вызывает какую-то определенную эмоциональную реакцию, но меняет эмоциональную реактивность.

Метод воспроизведения эмоциональных реакций у животных путем прямой электрической стимуляции мозга, дающий возможность использовать нейрофизиологические модели для анализа и выявления психотропного действия веществ, в последние годы стал широко применяться в экспериментальной психофармакологии (Козловская, Вальдман, 1963; Козловская, 1964; Алликметс и соавт., 1967; Буров, 1967; Звартау, 1969; Мехилане, 1972 и др.). Этот метод дает возможность повторно, без явлений привыкания воспроизводить разные формы эмоционального мотивационного поведения. Область расположения электродов может быть достаточно точно определена гистологически, с учетом возможных морфо-функциональных проекций наносимого раздражения. Однако результаты психофармакологических исследований, полученные с использованием данного метода, весьма противоречивы.

Исходя из того, что объектом действия психотропных средств в клинике являются прежде всего патологические изменения

в эмоциональной сфере, мы считали крайне важным получение экспериментальных данных, отражающих характер и особенности действия ряда препаратов на экспериментально вызванные сдвиги эмоционального состояния. В связи с поставленной задачей необходимо было разработать не только способ воспроизведения, но и методы объективной оценки изменений эмоционального состояния у животных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ РАЗНОНАПРАВЛЕННЫХ СДВИГОВ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

Кроликам вживлялись униполярные электроды в структуры «эмотивного мозга». В условиях свободного поведения раздражению подвергались следующие структуры. 1) Гипоталамус — перивентрикулярные ядра, супрамамиллярная, латеральная гипоталамические зоны; отдельные участки передней гипоталамической и преоптической зон, ростральные отделы свода. 2) Амигдала — базальные (медиальные и латеральные) и дорзолатеральные отделы. 3) Септум — медиальные, дорзальные и вентролатеральные отделы пре- и посткомиссуральных зон перегородки. 4) Зоны, окружающие переднюю комиссуру, различные участки в области пограничных полосок — комиссуральные, преоптические, супракомиссуральные отделы. 5) Дорзальные отделы гиппокампа.

Сдвиг эмоционального состояния достигался слабой (подпороговой для проявления внешних изменений поведения) длительной (1—3 мин) стимуляцией. (Детальное описание методики раздражения глубоких структур мозга см. в работах — Козловская, Вальдман, 1963 1969; Козловская, 1971). Для оценки эмоционального состояния, возникновение которого не сопровождается развитием ярко выраженных эмоционально-выразительных движений, была разработана система тестов. Определялся характер реагирования животного на внешние (простые и комплексные) стимулы разной модальности, изменение окружающей ситуации, оценивалось спонтанное поведение и ориентировочные реакции.

Основные тесты оценки:

1) Спонтанное возникновение ориентировочно-исследовательского поведения с элементами направленного обследования, обнюхивания и передвижения (в условиях прочно выработанной адаптации к экспериментальной обстановке). Интенсивность повышения общей активности учитывалась по системе «посещения квадратов» и числу подходов к знакомым предметам (за 20 мин наблюдения).

2) Повышение моторики ненаправленного характера, случайные пробежки, повороты без направленного обследования (за 20 мин наблюдения).

3) Реакция животного на стимулы разной модальности: а) Характер ответа на подход экспериментатора — настораживание, фиксация внимания, приближение или удаление, безразличие, видимые вегетативные эффекты (изменение дыхания, ширины зрачков, глазной щели). б) Характер ответа на знакомые объекты. в) Реакция на помещение в камеру другого кролика того же пола.

4) Ответы животного на провоцирующие стимулы: а) Реакция на легкие прикосновения палочкой к носу, в ответ на которые кролик кусает раздражающий его предмет. Учитывался латентный период и количество касательных движений до появления ответа. б) Реакция на угрожающий стимул — быстрое приближение руки, палки и др. Учитывались такие показатели как фиксация внимания, скорость реакции и ее качество (нападение, паническое убегание, медленное передвижение, безразличие).

5) Характер и интенсивность более сложной комплексной реакции животного на незнакомый провоцирующий объект (макет лягушки); привлечение внимания (поворот глаз, головы, фиксация взора); активное приближение к предмету, обнюхивание, хватание зубами; выбрасывание за пределы камеры; отталкивание лапами и мордой; удары передними лапами; удары задними лапами; нападение; убегание при виде приближения или непосредственном контакте с движущимся предметом; паническое бегство (прыжок в сторону) при непосредственном приближении к кролику; безразличие (инактивность).

6) Качество и интенсивность ответа на индифферентный раздражитель — звонок. Учитывались латентный период и степень выраженности более простых элементов настораживания (движение глаз, ушей, головы, учащение дыхания), возникновение предстартового состояния; латентный период старт-рефлекса или более спокойного передвижения по камере.

Для изучения роли сдвига эмоционального состояния в развитии эмоционально-мотивационных форм поведения в качестве основных тест-реакций были избраны естественная пищевая мотивационная реакция, имеющая положительную окраску, и болевая защитная реакция, имеющая ярко выраженную отрицательную эмоциональную окраску. В качестве дополнительных тест-реакций был использован комплекс ситуационного поведения.

Совокупность используемых приемов (градуально нарастающая электрическая стимуляция глубоких структур мозга через хронически вживленные электроды в условиях свободного поведения, регистрация ответов на серию тест-стимулов разной модальности, определение сдвигов в течении разных форм мотивационного поведения и психофармакологический анализ) давала возможность не только определять качество и степень изменения эмоционального состояния животных, но и дифференци-

рывать это состояние от так называемых «эмоциональных реакций», возникавших в ряде случаев с тех же структур при большей интенсивности стимуляции.

Анализ полученных данных позволил заключить, что как при стимуляции отдельных «точек» гипоталамуса, так и структур лимбической системы у животных возникают отчетливые и различные по своему характеру сдвиги эмоционального состояния, которые могут быть объектом экспериментального изучения.

Эмоциональное состояние тревоги-ярости развивалось при стимуляции ряда структур (табл. 1). При слабой активации (0,5 до 1,5 в) у кролика нарастал ритм дыхания (в среднем на 45—75%), расширялись зрачки и глазные щели. Через 10—20 сек от начала стимуляции кролик резко менял позу. Никаких других сдвигов в поведении животного ни в период стимуляции, ни после раздражения не наблюдалось. Однако такая длительная и слабая активация глубоких структур мозга вызывала тонический сдвиг в эмоциональном состоянии, что можно было выявить только с помощью регистрации ответов животного на серию используемых нами тест-стимулов.

На фоне эмоционального состояния тревоги-ярости кролик реагировал на разнообразные тесты однотипно — повышением агрессивности и направленным нападением. В ответ на прикосновение — резко поворачивался, прижимал уши, издавал характерные угрожающие звуки, резко стучал лапами, что по данным этологических исследований (Блэк, Вандерволф, 1969) является формой выражения тревоги-ярости и в естественных условиях. Активно нападая на приближающийся объект, кролик кусал, царапал передними лапами или отталкивал носом любой предмет (движущийся макет, кормушки с кормом, знакомые предметы в экспериментальной камере). Реже наблюдалось повышение агрессивности в отношении другого животного, подсаживаемого в камеру. Вегетативные сдвиги были преимущественно симпатического характера.

На фоне измененного эмоционального состояния нарушалось течение мотивационных тест-реакций (табл. 2). Проявления пищевого мотивационного поведения резко ослабевали или полностью исчезали, уменьшалось количество съеденной пищи. Проявления болевой реакции, напротив, усиливались. В ответ на слабое болевое раздражение развивалась резкая генерализованная болевая реакция, имеющая выраженную эмоционально-негативную окраску. На фоне эмоционального состояния тревоги-ярости возникало не только угнетение, но и извращение пищевого поведения. Вид кормушки вызывал у кролика яростное нападение — он ее кусал, переворачивал, стучал лапами и фыркал. Если пища (морковь) попадала в рот, то кролик выталкивал ее языком, как что-то неприятное.

Таблица 1

Характер эмоционального состояния, возникающего при электрической стимуляции ряда глубоких структур мозга

Структуры и их отделы Характер эмоционального состояния	Гипоталамус					Амигдала				Септум				Гиппокамп
	рост- раль- ный	меди- аль- ный	кау- даль- ный	лате- раль- ный	дор- заль- ный	дорзо- меди- альные	дорзо- лате- раль- ные	базаль- ные	кау- даль- ные	рост- раль- ные	меди- аль- ные	кау- даль- ные	лате- раль- ные	дорзальный
Тревога, ярость, аг- рессивность	— ±	++	—	— ±	— ±	±		+		—	—	+	+	+
Тревога, страх	+	—	—	+	— ±	+	+			—	—	+	+	±
Повышение эмоцио- нальности без негативной окраски	— ±	—	++	+	+		+		+	—	— ±	+	—	±
Сниженные эмоцио- нальности	+	—	—	—	+	±		+	+	+	++	—	—	+

Обозначения: (+) — наличие сдвига эмоционального состояния, (++) — резко выраженный сдвиг, (±) — нестойкий сдвиг, возникающий в единичных опытах, (—) — отсутствие эффекта.

Т а б л и ц а

Изменение мотивационных тест-реакций на фоне
эмоционального состояния ярости

Тест-реакции	Проявления тест-реакций	До стимуляции	На фоне „ярости“, вызванной стимуляцией			
			гипоталамуса	амигдалы	септум	гиппокампа
Пищевая	Направленный поиск пищи	+	—	±	—	±
	Преодоление препятствия (для достижения пищи)	+	—	—	—	—
	Выбор пищи	+	—	±	—	±
	Поедание пищи	+	—	±	—	±
	Следовой поиск пищи (после удаления кормушек)	+	—	±	±	±
Болевая	Настораживание	+	+	+	+	+
	Подъем раздражаемой лапы	+	+	+	+	+
	Ориентация на раздражающий электрод	—	—	—	—	++
	Побег — избегание	—	++	++	+	—
	Генерализованная реакция на боль	—	++	++	+	—

Обозначения: (+) — наличие, (++) — усиление, (±) — ослабление, (—) — отсутствие эффекта

Эмоциональное состояние «страха» возникало при стимуляции дорзальных (медиальных и латеральных) отделов амигдалы, ростральных отделов мозга на уровне терминальных полосок, в редких случаях при стимуляции гипоталамуса (латеральных и дорзокаудальных его отделов) (табл. 1). Состояние «страха» не имело самостоятельного отчетливого внешнего выражения. Однако все проявления пищевой подготовительной и исполнительной деятельности на таком фоне угнетались полностью. Слабое болевое электрокожное раздражение усиливало состояние «страха», а более сильное — вызывало панический побег. В болевой реакции резко облегчались все видимые вегетативные проявления, сопровождающие электрокожное раздражение лапы, возрастала эмоционально-негативная окраска боли (стукавание лапами, резкие голосовые реакции), однако никогда не появлялось направленной агрессивности, нападения. В пищевой мотивационной реакции особенно страдали элементы, связанные с осуществлением активной деятельности (преодоление

препятствий, поиск пищи). Наблюдалось изменение реактивности животного и на другие тест-стимулы. Любой движущийся объект вызывал повышенную фиксацию внимания, а затем приступ «панического страха» — резкий прыжок в сторону с последующим напряженно-каталептическим замиранием.

Раздражение отдельных участков в латеральном и дорзокаудальном гипоталамусе вызывало изменение эмоционального состояния смешанного типа. При этом ответы на тест-реакции менялись таким образом, что наряду с элементами страха отчетливо проявлялась агрессивность, злобность. Окончательная оценка качества сдвига эмоционального состояния могла быть проведена с помощью контрольного животного, помещенного в камеру. На неизменном эмоциональном фоне активный подход кроликов друг к другу и кратковременные периоды драки наблюдались от 2 до 4 раз в течение 5 мин наблюдения. После сдвига эмоционального состояния у одного из кроликов (смешанное эмоциональное состояние страха-ярости) количество агрессивных подходов возрастало у контрольного животного в 2—3 раза, а у экспериментального, напротив, снижалось (рис. 1). Подопытное животное избегало драки при нападении контрольного. Таким образом, в данной ситуации опыта возрастала активность и агрессивное нападение не подопытного, а контрольного животного, что в известной мере может быть связано с преобладанием состояния «страха» у подопытного кролика.

Своеобразное по характеру эмоциональное состояние могло быть получено после раздражения вентрокаудальных отделов гипоталамуса или амигдалы, а также отдельных участков в латеральных и передних областях гипоталамуса. У кролика при этом возникал чрезмерный интерес к окружающей обстановке, новым и хорошо знакомым предметам, облегчались все проявления пищевой мотивационной реакции. Латентный период поиска пищи у голодного животного сокращался в 10 раз, у сытого — в 2—4 раза. Количество съеденной пищи возрастало. После неожиданного удаления пищи из камеры голодный кролик долго совершал активный поиск исчезнувшей кормушки, однако не проявлял при этом агрессивного возбуждения. Отдельные проявления болевой мотивационной тест-реакции также облегчались, однако агрессивность и злобность возникали непостоянно. Характерно, что, несмотря на общий сдвиг эмоционального состояния в сторону возбуждения, облегчения настораживания на звук не возникало. Количество подходов к контрольному животному того же пола увеличивалось, однако драки при контакте не развивалось.

Раздражением довольно ограниченных участков мозга (медиальные отделы перегородки, базальные отделы диагонального пучка, медиальные отделы базальных ядер амигдалы, дорзокаудальные отделы амигдалы, некоторые участки медуллярных

полосок на уровне гипоталамуса) можно было получить совершенно иное состояние эмоциональной инактивности, угнетения (табл. 1). На таком эмоциональном фоне угнетались все проявления активной познавательной деятельности, устранялось пища-правленное поведение, ослаблялась негативность болевой реакции.

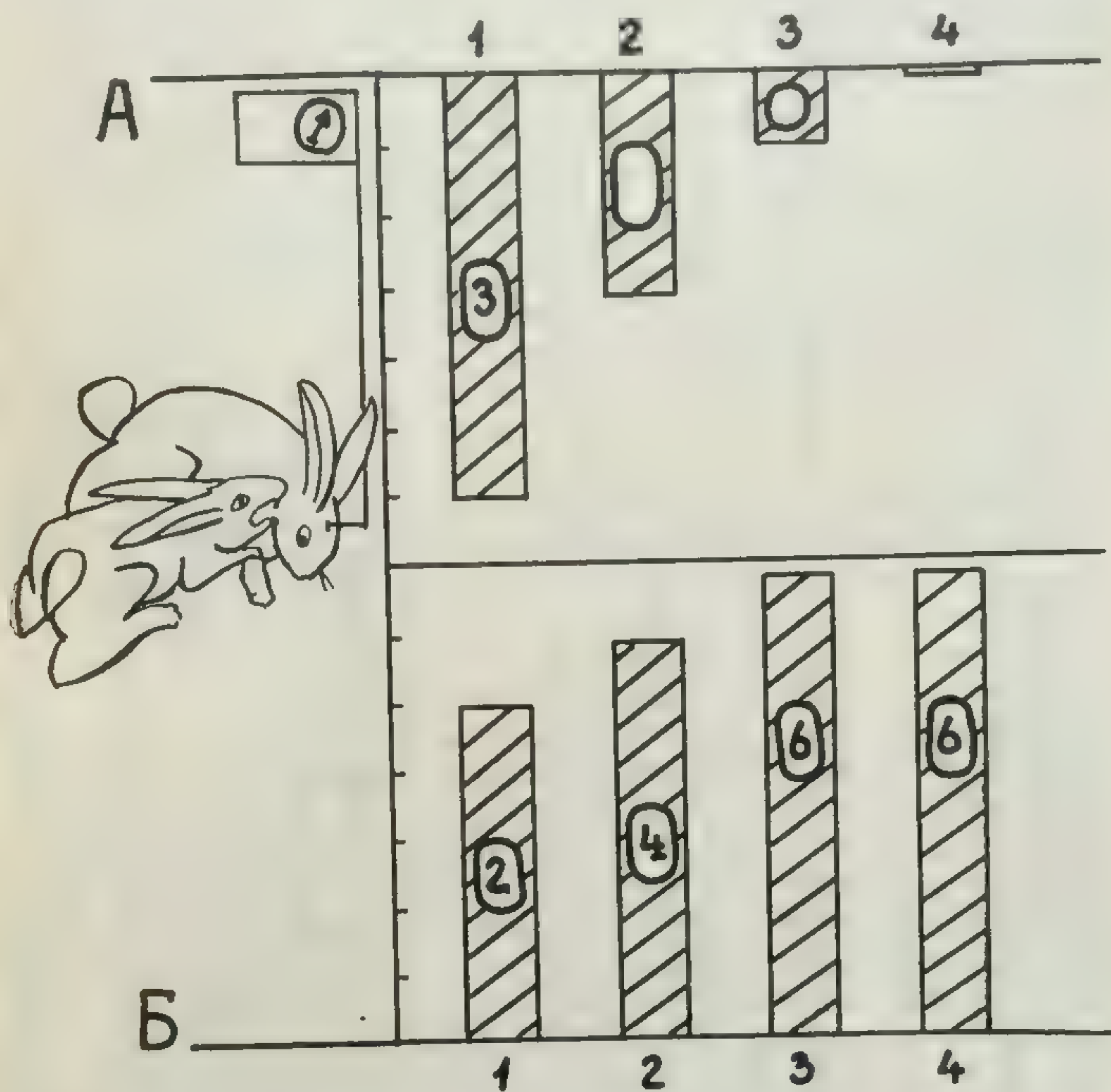


Рис. 1. Определение эмоционального состояния подопытного кролика (А) по поведению контрольного животного (Б):

Столбики — число подходов каждого из кроликов друг к другу. Цифра в середине столбика — количество периодов драки, возникающей между кроликами. 1 — до раздражения, 2, 3, 4 — соответственно сразу, через 5 и 10 мин после раздражения дорзальных отделов гипоталамуса у кролика

Таким образом, эмоциональное состояние, вызванное электростимуляцией эмоциогенных зон мозга, вызывает (в зависимости от качественной характеристики) отчетливые и разнообразные сдвиги в адаптивном поведении животного, трансформируя мотивационные процессы, изменяя ответное реагирование и оценку ситуации (табл. 3).

Таблица 3

Трансформация разных форм адаптивного поведения кролика на фоне экспериментально вызванного сдвига эмоционального состояния

Тип адаптивного поведения		Характер эмоционального состояния			
		ярость	страх	возбуждение без негативной окраски	эмоциональная инактивность
Пищевое	Естественное	↓ ↓	↓	↑	↓ 0
	Вызванное электростимуляцией гипоталамуса	↓	↓	0	
Болевое	Вызванное электрическим раздражением	↑ ↑	↑	↑	↓
Исследовательское	Естественное	↑	↓ ↓	↑ ↑	↓
	Вызванное электростимуляцией гипоталамуса	↑ ↑	↓	↑	↓
Ориентировочное	Естественное	0	↓	0	↓
	Вызванное электростимуляцией гипоталамуса	↑	0	0	0

Обозначения: ↑ ↑, ↓ ↓ — резкое усиление или ослабление, ↓, ↑ — умеренное усиление или ослабление, 0 — отсутствие эффекта.

ДЕЙСТВИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ И ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННЫЕ СДВИГИ В ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ

Сдвиги эмоционального состояния, качественная окраска которых могла быть охарактеризована как состояние ярости, тревоги, страха, были избраны нами в качестве моделей для изучения специфического психотропного эффекта веществ, обладающих транквилизирующими свойствами: нейролептики — галоперидол, амназин, транквилизаторы — элениум, метамизил, амизил, а также скополамин.

Эксперименты с использованием транквилизаторов группы центральных холинолитиков (метамизил, амизил), а также скополамина, показали, что все эти соединения в минимальных дозах (0,005 мг/кг для метамизила, 0,05—0,1 мг/кг для амизила и скополамина) устраняли сдвиги эмоционального состояния негативного характера, вызванные активацией эмоциогенных зон мозга. Как было детально показано выше, на фоне измененного эмоционального состояния отрицательного знака принципиально менялся характер ответного реагирования животного (табл. 3). Центральные холинолитики предотвращали развитие этих сдвигов и в определенном диапазоне доз нормализовали течение мотивационных тест-реакций (табл. 4). Несмотря на общую тенденцию устранять последствия эмоционально-негативного сдвига, эффект холинолитика на разные составляющие комплексных тестов был не однозначен. В болевой мотивационной реакции в большей степени подавлялось облегчение эмоционально-негативной окраски боли, наблюдаемое на фоне ярости и страха, тогда как облегчение моторных реакций, связанных с избеганием боли (генерализованная двигательная реакция), изменялось в меньшей степени. В пищевой мотивационной реакции полностью устранялась неадекватная агрессивнo-негативная реакция на кормушку и восстанавливалось поедание корма (акт еды). Однако животное практически лишалось способности самостоятельно, целенаправленно находить пищу, удаленную на 50—60 см и помещенную за невысокий барьер. Спонтанная активность животного при этом не изменялась.

Как было показано в предыдущем разделе, эмоциональное состояние одного и того же качества, например ярости, могло быть получено при активации весьма удаленных друг от друга структур (табл. 1). В фармакологических экспериментах с применением центральных холинолитиков нам не удалось выявить избирательности в действии соединений на эмоциональное состояние ярости, индуцируемое стимуляцией разных «точек» мозга. Большое значение имело качество эмоционального сдвига. Так, состояние ярости устранялось минимальными дозами скополамина, амизила (0,05—0,1 мг/кг) и особенно метамизила (0,005 мг/кг, в ряде опытов 0,001 мг/кг), тогда как

Таблица 4
Устранение скополамином неадекватности поведения, возникающего на фоне ярости при стимуляции
медиального гипоталамуса

Тест-воздействия	Ответные проявления	На пор- мальном эмоцио- нальном фоне	После стимуляции					
			До введения	Скополамин в дозах (мг/кг)				
				0,05	0,1	0,2	0,3	0,5 0,8
Изменение ситуации	Реакция на: подход экспериментатора движущийся в камере объект контактные воздействия	— ±	+	+	—	—	—	—
Электрокожное раздра- жение (болевое)	Поднимание лапы	+	+	+	+	+	+	+
	Эмоционально-негативная реакция Генерализованная реакция	— —	+	±	±	±	±	—
Угнетельное голодание	Пищенеправленный поиск	+	—	±	—	—	—	—
	Преодоление препятствий (для до- стижения пищи)	+	—	+	+	—	—	—
	Акт еды (при контакте с пищей) Падение на кормушку	— —	+	—	+	+	+	±

Появление спонтанной нецеленаправлен-
ной моторной активности

Обозначения: (+) — ответ индик., (1) — слабо выраженный ответ, () — отсутствие ответа.

О Поведение в ответ на про-
во-
во-
мет)

Поведение в ответ на прово-
кацию
кацию

Поведение без про-

**Устранение скополамином неадекватности поведения, возникающего на фоне ярости при стимуляции
медиального гипоталамуса**

Тест-воздействия	Ответные проявления	На нор- мальном эмоцио- нальном фоне	После стимуляции					
			До введения	Скополамин в дозах (мг/кг)				
				0,05	0,1	0,2	0,3	0,5—0,8
Изменение ситуации	Реакция на:							Появление спонтанной нецеленаправлен- ной моторной активности
	подход экспериментатора	—	+	—	—	—	—	
	движущийся в камере объект	—	+	—	—	—	—	
контактные воздействия	±	+	+	±	—	—		
Электрокожное раздра- жение (болевое)	Поднимание лапы	+	+	+	+	+	+	
	Эмоционально-негативная реакция	—	+	±	—	—	—	
	Генерализованная реакция	—	+	±	±	±	—	
Длительное голодание	Пищенаправленный поиск	+	—	±	—	—	—	
	Преодоление препятствий (для до- стижения пищи)	+	—	+	—	—	—	
	Акт еды (при контакте с пищей)	+	—	+	+	+	±	
	Нападение на кормушку	—	+	—	—	—	—	

Появление спонтанной нецеленаправленной моторной активности

Обозначения: (+) — отчетливый, (±) — слабовыраженный ответ, (—) — отсутствие ответа.

Таблица 5

Устранение под влиянием элениума неадекватности поведения, возникающего на фоне эмоционального состояния ярости (А) и страха (Б)

Регистрируемые проявления		На нормальном эмоциональном фоне	А. После стимуляции					
			до вещества	элениум (мг/кг)				
				3	5	7	10	15
Поведение без провокации	Стучание лапами (число ударов)	—	20	5	2	1	—	—
	Голосовые реакции (число повторений)	—	10	4	4	—	—	—
	Нападение-атака на знакомые предметы (число атак)	—	3	1	—	—	—	—
Поведение в ответ на провокацию	Агрессивная реакция на тактильное воздействие (число прикосновений, провоцирующих кусание)	40	2	1	2	12	12	40
	Реакция внимания	±	+	+	+	±	—	±
	Активный подход	—	+	+	+	—	—	—
	Атака-нападение	—	+	+	+	±	—	—
	Стучание передними и задними лапами	—	+	+	—	—	—	—

Регистрируемые проявления		На нормальном эмоциональном фоне	Б. После стимуляции					
			до вещества	элениум (мг/кг)				
				3	5	7	10	15
Поведение в ответ на провокацию (движущийся предмет)	Реакция внимания	+	+	+	+	+	—	—
	Общая напряженность	—	+	—	—	—	—	—
	Вздрагивание при контакте	—	+	—	—	—	—	—
	Отскакивание в сторону	—	+	—	—	—	—	—
	Стремительный побег	—	+	—	—	—	—	—
	Попытка спрятаться	—	+	—	—	—	—	—

Обозначения: (+) — наличие, (±) — ослабление, (—) — устранение регистрируемых проявлений.

состояние страха подавлялось полностью лишь в дозах 0,3 мг/кг, а эмоциональные сдвиги, не связанные с отчетливой негативной окраской (например, диффузное возбуждение), мало изменялось под влиянием этих соединений.

Эффект элениума на фоне измененного эмоционального состояния проявлялся уже при введении небольших доз препарата (2—5 мг/кг) (табл. 5). В отличие от центральных холинолитиков элениум вызывал более полное восстановление нормального поведения и реагирования животного и был более эффективен в отношении состояния страха (вне зависимости от зоны, активацией которой было получено это состояние). В дозе 2 мг/кг элениум полностью восстанавливал адекватность ответов животного на сложные комплексные раздражители, требующие определенной оценки ситуации. В несколько больших дозах (2—4 мг/кг) устранялась усиленная на фоне эмоционального состояния страха негативность болевой реакции. Пищевая реакция, полностью угнетенная на фоне эмоционального состояния страха, не только восстанавливалась во всех своих звеньях (включая целенаправленный поиск и преодоление препятствий), но и усиливалась при введении препарата в дозах 10—15 мг/кг. Избирательное действие элениума на эмоциональное состояние страха было тем сильнее, чем более интенсивным был экспериментально вызванный сдвиг эмоционального состояния.

Своеобразные изменения в поведении и ответном реагировании животных, возникающие на фоне эмоционального состояния ярости, полностью устранялись при введении больших доз (7—10 мг/кг) элениума (табл. 5). Наиболее устойчивыми оказались самые простые тесты, характеризующие это состояние: хватание зубами предмета, повторно касающегося носа животного, попытки укунить контрольное животное при непосредственном контакте с ним. В этих случаях для выражения агрессивности от животного не требовалось выполнения сложных активных действий. Глубина транквилизирующего эффекта элениума находилась в прямой зависимости от дозы и интенсивности эмоционального сдвига. Усилением интенсивности стимуляции состояние ярости могло быть восстановлено (до доз 15—20 мг/кг). В табл. 5 сопоставлено действие элениума на эмоциональные состояния «ярости» и «страха», возникавшие у одного и того же кролика при активации соответственно перивентрикулярного ядра гипоталамуса (А) и базальных отделов амигдалы (Б). Отчетливо видна избирательность его психотропного эффекта в отношении эмоционального состояния страха.

Если у животного возникал эмоциональный сдвиг смешанного типа (страх-ярость), то элениум полностью устранял проявления страха, не нарушая в тех же дозах агрессивных реакций.

Галоперидол в дозах 0,08—0,2 мг/кг полностью нормализовал вызванное стимуляцией глубоких структур мозга эмоциональное состояние разного качества. В характере действия препарата на тест-реакции, отражающие сдвиг эмоционального состояния, как бы соединились воедино эффекты центральных холинолитиков и элениума. Подобно холинолитикам, галоперидол устранял все проявления агрессивности и злобности в небольших дозах (0,08—0,16 мг/кг). В этих же дозах снималось облегчение болевой реакции. Устраняя неадекватное (агрессивное) реагирование животного на кормушку с пищей, галоперидол, однако, не вызывал полного восстановления всех компонентов пищевой мотивационной реакции. На фоне действия этого препарата животные избегали совершать активные действия, связанные с преодолением препятствий (прыжок через барьер для получения пищи), не находили корма, помещенного на некотором расстоянии (50 см). Поедание пищи осуществлялось только при непосредственном контакте с кормушкой. Выбор корма нарушался.

Наиболее чувствительным к действию галоперидола было возникавшее при активации ростральных отделов мозга состояние «внутренней напряженности», «тревоги», которое выражалось резким вздрагиванием на прикосновение, съеживанием (повышение мышечного тонуса), прижиманием ушей и общей готовностью к бегству. Такое состояние устранялось галоперидолом наиболее полно и в минимальных дозах (0,04 мг/кг). Реакция настораживания (на звук) сохранялась даже при введении больших доз (1—2 мг/кг). Усилением интенсивности раздражения получить вновь сдвиг в эмоциональном состоянии не удавалось. Устраняя вызванные сдвиги эмоционального состояния, нормализуя ответное реагирование животного на тест-стимулы, галоперидол, в отличие от элениума и подобно холинолитикам, сравнительно легко нарушал ответы животного на сложные ситуационные раздражители и затруднял совершение активных целенаправленных действий.

Действие аминазина на фоне эмоционального напряжения разного качества было более диффузным и проявлялось при введении значительных доз вещества (0,5—1 мг/кг). В этих же дозах аминазин отчетливо замедлял развитие компонентов ориентировочной реакции, увеличивал латентные периоды отдельных проявлений мотивационных тест-реакций (болевой, пищевой), затрудняя реализацию прыжка через барьер (1—1,5 мг/кг) вследствие начального расслабляющего действия на мускулатуру тела.

Однако аминазин в этих дозах не нарушал целенаправленности естественного мотивационного (пищевого) поведения, не влиял на интенсивность мотивации (количество съеденной пищи существенно не изменилось).

ВЛИЯНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ВНЕШНИЕ АФФЕКТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (ЭМОЦИОНАЛЬНО-ВЫРАЗИТЕЛЬНЫЕ ДВИЖЕНИЯ), ВЫЗВАННЫЕ СИЛЬНЫМ РАЗДРАЖЕНИЕМ

Выше было показано, что при слабой и длительной электрической активации эмоциогенных зон мозга могут быть получены сдвиги эмоционального состояния разного качества — страх, ярость, тревога. При использовании более сильного раздражения с тех же структур могли быть получены комплексы эмоционально-выразительных движений. Интенсивность и сложность двигательных компонентов не всегда коррелировали с выраженностью эмоционального состояния. При стимуляции гипоталамуса эмоционально-выразительные движения были наиболее яркими. Реакция развивалась бурно и стремительно. Комплекс эмоционального выражения осуществлялся в максимальном объеме в виде сложного, хорошо координированного набора моторных и вегетативных проявлений. При активации лимбических структур внешние выражения реакции развивались замедленно, с большим латентным периодом даже при использовании интенсивного раздражения. Внешние эмоциональные проявления при раздражении амигдалы и перегородки были фрагментарны. Движения скорее носили характер поисковых, ориентировочных, однако агрессивные ответы на тест-стимулы свидетельствовали о резких изменениях в эмоциональном состоянии. Стимуляция гиппокампа у кролика редко сопровождалась отчетливыми внешними проявлениями. При чрезмерном раздражении могли возникать судорожные реакции.

Развитие комплекса эмоционального выражения, как правило, затрудняет оценку эмоционального состояния в период стимуляции. Двигательные проявления носят фатальный характер и при достаточной интенсивности блокируют активные действия животного, диктуемые изменением окружающей ситуации, затрудняют оценку ответного реагирования. Определение качества эмоции, переживаемой животным в момент стимуляции, затруднительно. О нем можно судить с известной долей вероятности лишь по характеру внешнего, навязанного электрической стимуляцией мозга, поведения. Следует, однако, всегда помнить, что сходные по проявлениям (двигательным, вегетативным) реакции могут возникать и без соответствующих сдвигов в эмоциональном состоянии (см. подробнее Козловская, 1964, 1971; Вальдман, Козловская, 1969, 1973). Наиболее типичным примером подобной «диссоциации» может служить так называемая реакция «ложной ярости», отчетливо воспроизводимая на кошках, кроликах.

Ранее нами было показано, что эмоционально-выразительные движения, возникающие при стимуляции, в частности, гипоталамуса, весьма устойчивы к действию нейротропных средств (Козловская, Вальдман, 1963). По данным Л. Х. Алликметса

(1970), Ю. В. Бурова (1967) и др., эмоционально-выразительные компоненты вызванной агрессивно-оборонительной реакции у кошек (урчание, замахивание лапой, оскалывание, шипение) также весьма резистентны к действию нейролептиков (трифтазин, галоперидол, аминазин). На таких моделях не удалось выявить специфического, транквилизирующего действия этих веществ. Подобные факты поставили под сомнение положение о том, что эмоционально-выразительные движения, вызываемые электрическим раздражением, всегда обусловлены первоначально возникающей эмоцией.

На фоне действия психотропных средств, нормализующих уже в небольших дозах вызванные сдвиги в эмоциональном состоянии, более сильная активация глубоких структур продолжает вызывать комплекс эмоционально-выразительных движений (табл. 6). Однако бурные двигательные проявления не сопровождаются изменениями в эмоциональном состоянии, а действия животного утрачивают целенаправленность. Весь комплекс эмоционального выражения приобретает характер

Таблица 6

Избирательное действие психотропных средств на эмоциональное состояние тревоги-ярости

Эффекты, возникающие при стимуляции	Проявления	Вещества и дозы (мг/кг)					
		метамизил	амизил	скополамин	эленум	галоперидол	ампазин
Эмоциональное состояние тревоги-ярости (при слабом и длительном раздражении)	Нарушение адекватности реагирования на тест-стимулы, нарушение течения мотивационных тест-реакций	0,005—0,01	0,05—0,1	0,1	3—4	0,04—0,08	0,5
Эмоционально-выразительная реакция типа тревоги-ярости (при более сильном раздражении)	Резкие движения головой, туловищем, резкие прыжки, повороты, побег по камере, резко выраженные вегетативные эффекты	2	2	3	20	2	2—4
Изменение эмоционального поведения в периоде после сильной стимуляции	Агрессивность, направленное нападение, резкое стучание лапами, повышенная возбудимость	0,001—0,005	0,05	0,1	4	0,04	0,5

реакций, определяемых терминами «ложная ярость», «псевдо-аффект». Наибольший разрыв доз, оказывающих транквилизирующее действие и угнетающих моторные проявления, был у группы центральных холинолитиков (соотношение активных доз порядка: 1 : 100, 1 : 300). Галоперидол устранял все проявления, связанные с изменением эмоционального состояния, в 10—20 раз меньших дозах. Возможность воспроизведения отдельных моторных актов незначительным усилением раздражения не подавлялась даже при введении 2—3 мг/кг галоперидола. Аминазин, в отличие от всех предыдущих препаратов, вызывал наименьшую диссоциацию эмоционального состояния и эмоционального выражения. В дозах, оказывающих транквилизирующее действие, заметно ослабляющих сдвиг эмоционального состояния, препарат увеличивал латентные периоды, снижал интенсивность двигательных проявлений.

В табл. 7 суммированы данные по влиянию психотропных средств на эмоционально-выразительные проявления, полученные интенсивной активацией ряда эмоциогенных зон. Выявлена некоторая избирательность в развитии эффекта, определяемого по тесту «эмоционально-выразительных проявлений». Наибольшая чувствительность к действию центральных М-холинолитиков была у реакций, возникающих при активации септальной зоны (дорзокаудальные отделы). Эти же реакции оказались наиболее устойчивыми к действию больших доз элениума. Эмоционально-выразительные проявления, вызванные активацией вентрокаудальных отделов перегородки, сравнительно легко устранялись аминазином, тогда как эффекты стимуляции амигдаларной зоны и гипоталамуса относительно более устойчивы к его влиянию. Галоперидол легко устранял эффекты стимуляции перегородки и амигдалы, но лишь в больших дозах подавлял эмоционально-выразительные движения, вызванные активацией гипоталамуса. Поскольку во всех случаях реализация

Таблица 7

Дозы (в мг/кг) психотропных средств, ослабляющие аффективные проявления, вызванные раздражением эмоциогенных зон мозга

Вещества	Зоны стимуляции			
	Гипоталамус	Амигдала	Септум	Гиппокамп
Амизил	0,5	—	0,2	0,5
Скополамин	2	1—2	1	0,3
Элениум	15—20	10	20	—
Галоперидол	2	0,1	1	0,5
Аминазин	1—2	2	0,1—0,5	

эмоционально-выразительных движений осуществляется через нижележащие структуры мезо-диэнцефалического уровня, активность которых мало страдает под влиянием психотропных средств, различие в действии веществ на лимбические структуры может быть обусловлено особенностями морфологической и нейрохимической организации этих зон и их нисходящих проекций.

Таким образом, как при стимуляции гипоталамуса, так и при активации лимбических структур у животных возникают отчетливые и разнонаправленные сдвиги эмоционального состояния, которые меняют характер ответного реагирования на тест-стимулы разной модальности, изменяют течение мотиваций. Было показано, что психотропные средства в минимальных дозах нормализуют вызванные сдвиги в эмоциональном состоянии. Психотропный эффект веществ развивается избирательно, так что снижения интенсивности мотивационных процессов, определяемых на нормальном эмоциональном фоне, не происходит. Спонтанная активность животных не меняется (до определенных доз). Проявления, относимые к категории эмоционально-выразительных движений, подавляются лишь в больших дозах. Они могут быть воспроизведены усилением раздражения, однако не сопровождаются более сдвигами в эмоциональном состоянии. Полученные нами факты не позволяют говорить о локальном морфологическом субстрате эмоций и жесткой причинно-следственной зависимости между эмоциональным состоянием и эмоциональным выражением (в случае экспериментального воспроизведения эмоции методом электрической стимуляции глубоких структур мозга). Подавление эмоционального состояния одного и того же качества (например, ярости), как при стимуляции гипоталамуса, так и амигдалы, гиппокампа, отдельных участков септум в одном и том же диапазоне доз (для одного препарата) свидетельствует, что психотропный эффект вещества ориентирован на процесс, на систему, ответственную за интеграцию эмоционального состояния.

Таблица 7
Активные
мозга

Гиппокамп

0,5

0,3

—

0,5

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АФФЕКТИВНОЙ И «ХОЛОДНОЙ» АТАКИ У КОШЕК

Э. Э. ЗВАРТАУ

Моделирование эмоциональных реакций путем электрической и химической стимуляции эмоциогенных субстратов мозга, является важнейшим способом изучения центральной организации аффективного поведения. Особое значение эти модели имеют для психофармакологии в связи с воспроизводимостью, возможностью управления интенсивностью ответных реакций и удобством количественного учета.

Агрессивно-оборонительные реакции кошек, вызванные стимуляцией гипоталамуса, являются весьма популярным объектом фармакологического изучения, в связи с яркостью экспрессивной картины, чёткостью и направленностью агрессивных тенденций, проявляющихся в соответствующих экспериментальных условиях (Бэкстер, 1964, 1968; Звартау, 1969; Алликметс, 1970; Буров, 1970; Фундербурк и соавт., 1970; Малик, 1970). Однако данная модель имеет достаточно сложный нейрофизиологический механизм, связанный с многокомпонентностью вызванных реакций. Чаще всего оценка действия психотропных препаратов производится по порогам эмоционально-выразительных проявлений (особенно вокализации). Как показал достаточно большой экспериментальный материал, экспрессивные корреляты центральной стимуляции весьма резистентны к фармакологическим воздействиям, а наиболее чувствительной в этом плане является направленность поведенческого акта (Звартау, 1968, 1969; Штейн, 1972).

Таким образом, наиболее адекватным показателем при фармакологическом анализе агрессивности у кошек является направленная агрессивная реакция, ориентированная на провоцирующее воздействие. Однако формы агрессии и, в частности, исполнительная ее фазы — атаки, у кошек неодинаковы как в условиях естественного, спонтанного поведения (Лихаузен, 1960), так и при электрической стимуляции (ЭС) гипоталамуса (Васман, Флинн, 1962). Терминологически разные формы атак обозначаются как «аффективная» и «холодная» атака. Но нет достаточной ясности в вопросе о том, соответствует ли такое разделение реальным психофизиологическим механизмам агрессии.

Изучение агрессивного поведения, выявление его нейро- и психофизиологических основ имеет особо важное значение для теоретической и клинической психофармакологии. Применение психотропных средств в клинике во многом связано с необходимостью лекарственного устранения агрессивности, злобности, разрушительных тенденций, свойственных многим формам психопатологии (Темков, Киров, 1971). С другой стороны, оценка антиагрессивного действия психоактивных соединений требует точного знания механизма агрессивности в используемом тесте, а не формального учета их эффекта по удобному для количественной регистрации проявлению атаки. В связи с важностью выявления самостоятельности или общности механизмов разных форм агрессии, особенно для психофармакологии, в настоящей работе сделана попытка обобщения некоторых собственных и литературных данных по этой проблеме.

АФФЕКТИВНАЯ АТАКА

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГИПОТАЛАМУСА

Термин «аффективная атака» был использован в работах Флинна (Васман, Флинн, 1962; Эггер, Флинн, 1963) для обозначения поведенческих реакций кошки, вызванных ЭС гипоталамуса, которые проявлялись в направленной межвидовой агрессии против крысы и сопровождалась яркими признаками эмоционального возбуждения (шипение, ворчание, пилоэрекция, учащение дыхания, тахипное и пр.). Аффективную атаку отличали от *stalking* формы, бедной автономными и экспрессивными проявлениями и сходной с поведением охоты (подкрадыванием хищника к жертве).

Эмоциональные реакции кошки, вызванные ЭС подбугорья, явились предметом многочисленных психофизиологических исследований за последние 20 лет. Достоинством такой модели, как уже отмечалось выше, является яркая картина, адекватность вызванных ответов естественным формам защитных реакций данного вида животных, удобство количественного учета. Обзор по этому вопросу был представлен нами в предыдущей работе (Звартау, 1969).

Несмотря на достаточное единство терминологии, сходство описательных характеристик аффективной атаки при ЭС гипоталамуса, в вопросе о локализации, «гипоталамическом представительстве» аффективной атаки и реакции «ярости» имеются противоречия и несовпадения (Романюк, 1965; Абзанидзе, 1968; Алликметс, 1969; Звартау, 1969; Браун и соавт., 1969; Буров, 1970; Мехилане, 1972 и др.). Опыт показал, что увеличение числа исследований не внесло ясность в вопрос о локализации, и предсказание поведенческого эффекта ЭС при

идентичных топографических положениях электродов является вероятностным процессом.

Если рассматривать эмоциональную реакцию как сумму поведенческих фрагментов, то можно отметить, что множество агрессивно-оборонительных реакций, возникающих при ЭС гипоталамуса, характеризуется различным по качеству и количеству набором составляющих компонентов. Так, несмотря на внешние проявления «ярости», некоторые животные не проявляют никаких признаков агрессивности или страха при провоцирующих воздействиях (Дельгадо, 1964; Звартау, 1969; Штейн, 1972). Выраженность автономного аккомпанемента аффективной атаки зависит от локализации электрода, а не от индивидуальных особенностей животного (Эггер, Флинн, 1963). Важным дифференциальным приемом является ЭС в группе животных. При этом четко различаются реакции, сходные по внешнему проявлению, но различные по отношению к «социальным» стимулам (Дельгадо, 1964, 1969). Таким образом, при различной локализации электродов наблюдаются реакции с различными комбинациями поведенческих компонентов, которые входят в «репертуар» поведенческих актов агрессивно-оборонительного характера. На основе подобных фактов была сформулирована концепция фрагментарной организации поведения (Козловская, Вальдман, 1963; Дельгадо, 1964; Вальдман, 1969, 1971), наиболее удовлетворительно объясняющая разнородные данные по поведенческим эффектам центральной стимуляции.

Полноценные агрессивно-оборонительные реакции при стимуляции гипоталамуса, сопровождающиеся спонтанной или спровоцированной аффективной атакой, могут использоваться в качестве моделей соответствующих поведенческих актов, входящих в структуру натурального пищедобывательного, конкурентного, территориального, сексуального, защитного поведения (Лихаузен, 1960; Лоренц, 1967). Особенность реакций, вызванных ЭС, состоит, видимо, в возможности относительно избирательной активации интегративных зон отдельных поведенческих фрагментов.

В наших экспериментах отбирались животные, которые при ЭС гипоталамуса проявляли реакцию «угрозы», в структуру которой входили такие компоненты, как голосовые (рычание, шипение), позные и мимические (сжеживание, напряжение, угрожающая фиксация взгляда, опускание головы). Общая характеристика исследованных животных представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, наиболее стабильным признаком, присутствовавшим у всех кошек, было рычание и шипение.

Реакция аффективной атаки провоцировалась различными стимулами. По своей интенсивности они были неравноценны. Ряд стимулов, возрастающих по силе, может быть представлен следующим образом: 1) появление наблюдателя перед животным, 2) приближение и движение около животного крысы или

Таблица 1

Структура реакций у отдельных кошек, проявлявших при электрическом раздражении гипоталамуса аффективную атаку

№№ жи- вотных	Диапазон интенсивно- сти ЭС (в в)	Реакции, вызванные ЭС гипоталамуса		Реакции, вызванные провоцирующими стимулами	
		голосовые	позные и мимические	напа- дение	убегание
4	1,75—2,25	Рычание, шипение	Опускание головы, фиксация взгляда, при- жимание к полу, при- жимание ушей	+	+
8	0,9—1,4	Рычание, шипение	Фиксация взгляда, опускание головы	+	—
16	0,5—0,8	Рычание, шипение	Прижимание ушей, пилоэрекция	+	+
20	1,1—1,3	Рычание, шипение	Движения („хлеста- ние“) хвостом		—
10	2,0—2,5	Рычание, шипение	Пилоэрекция, прижи- мание ушей	+	—
15	0,7—1,3	Рычание, шипение	Прижимание к полу, прижимание ушей	+	—
6	1,0—2,0	Рычание, шипение		+	—

Обозначения: (+) — наличие, (—) — отсутствие реакции.

муляжа крысы, 3) замахивание рукой, 4) приближение, прикосновение к морде, лапе, туловищу или толчки посторонним объектом (линейка, палка, рука в перчатке). Интенсивность раздражения гипоталамуса градуально нарастала в течение опыта. При каждой силе раздражающего тока предъявлялся набор стимул-объектов и регистрировались структура и динамика ответной поведенческой реакции в сравнении с характеристикой данной реакции без провоцирующих воздействий.

При увеличении интенсивности стимуляции, как правило, наблюдалась следующая последовательность изменений в поведении: а) реакция настораживания (поднимание головы, расширение глазной щели, мидриаз, учащение или углубление дыхания); б) реакция «тревоги», которую характеризовало появление на фоне настораживания мышечной напряженности, «тревожная» фиксация взгляда или «тревожные» оглядывания, иногда съеживание, прижимание к полу и т. п.; в) реакция угрозы, появление которой определялось голосовыми реакциями (рычанием — угроза I). При дальнейшем возрастании интенсивности ЭС рычания становились громче и возникали несколько раз на протяжении 30-секундной стимуляции (угроза — II),

вслед за этим достигался порог однократного шипения (угроза — III) или повторных шипений (угроза — IV). В определенном диапазоне дальнейшего увеличения интенсивности ЭС рычание и шипение параллельно и пропорционально усиливались, появлялись циклы «рычание — шипение», а затем шипение становилось доминирующей голосовой реакцией и рычания исчезли.

Если к указанной реакции добавлялось модулирующее воздействие стимул-объекта, характер результирующего ответа изменялся. Принципиально это изменение сводится к следующему: 1) усиливаются проявления реакции угрозы, ориентированные на провоцирующий стимул-объект (направленное рычание, шипение, изменение позы); 2) появление целенаправленного двигательного поведенческого акта — аффективной атаки в форме нападения, удара лапой или лапами, кусания, борьбы. Термин «аффективный» подчеркивает эмоциональность атаки, сопровождающейся шипением, криком, пилоэрекцией, признаками общего возбуждения.

В фармакологических опытах для оценки антиагрессивного действия препаратов необходимо было в качестве финальной конечной тест-реакции использовать завершенную, направленную реакцию нападения. Характер ее, естественно, зависел от типа провоцирующего стимула (табл. 2). Несмотря на определенные различия в экспрессивной картине вариантов агрессивной реакции, они были сопоставимы по своей энергетической интенсивности.

Т а б л и ц а 2

Проявления аффективной атаки на различные провоцирующие стимулы

Провоцирующий стимул	Характер реакции
Появление наблюдателя	Направленная „угроза“ с рычанием, шипением. Бросок с поднятой лапой, удар лапой по стеклу камеры
Движения крысы или муляжа крысы	Удар лапой с выпущенными когтями, шипения, кусание
Замах	Шипение, резкое движение вперед, удар лапой
Прикосновение и толчки	Шипение, удар лапой, кусание, борьба

Аффективную атаку на фоне фиксированной интенсивности ЭС подбугорья можно было вызвать тем легче, чем интенсивнее было провоцирующее воздействие. При уменьшении интенсивности ЭС для провоцирования аффективной атаки необходимо было применить более сильный внешний стимул. При увеличении силы центрального раздражения наблюдались обратные отношения (табл. 3).

Характер гипоталамической тест-реакции, при которой различные провоцирующие стимулы вызвали аффективную атаку

Интенсивность стимуляции гипоталамуса ↓	Уровень гипоталамической тест-реакции	Провоцирующий стимул	↑ Интенсивность провоцирующего стимула
	Настораживание, тревога (иногда угроза I—II) Тревога, иногда угроза I—II Угроза I—II—III, реже тревога Угроза III—IV	Прикосновения и толчки линейкой или рукой Замах Движения крысы Появление наблюдателя	

Таким образом, проявление агрессивности в той или иной форме (в использованной экспериментальной ситуации) определяется двумя переменными: интенсивностью гипоталамической и интенсивностью экстероцептивной стимуляции, а результирующий эффект зависит, в частности, от их силовых отношений.

Сложность аффективной атаки, как формы поведенческой реакции, подтверждается также тем, что в определенных условиях агрессия может трансформироваться в противоположную форму реагирования — пассивно-оборонительную реакцию убегающего. Иллюстрацией этому служит рис. 4, А, на котором в графическом виде представлен опыт с одним из животных. При интенсивности ЭС гипоталамуса 2 в кошка не проявляла завершенной агрессивной реакции на провоцирующие стимулы (с нападением, ударами); при увеличении интенсивности ЭС до 2,25 в прикосновение линейкой сопровождается не только отмахивающимися движениями лапой, но и отдергиванием, а при большей интенсивности ЭС подбугорья — убегающим. Так же изменялась реакция на замах, однако самый слабый стимул — появление наблюдателя — при раздражении интенсивностью 2,5 в вызывал отчетливую агрессивную реакцию. В исследованных диапазонах интенсивности ЭС гипоталамуса и при данном типе провоцирующих стимулов такое извращение агрессии в альтернативную форму реакции наблюдалось только у части животных (табл. 1).

Общей чертой модели аффективной атаки у рассмотренных животных является то, что электрическая стимуляция подбугорья (в использованных диапазонах интенсивности) сама по себе не вызывала спонтанного неспровоцированного акта агрессии. В этом случае, очевидно, происходила только активация реакции угрозы со всеми ее позными, мимическими и голосовыми

появлениями. В контрольных опытах раздражение подбугорья у кошки, находящейся в полностью изолированной камере без каких-либо провоцирующих стимулов, не вызывало никаких двигательных проявлений нападения или убегания. Исходя из представлений о фрагментарной нервной организации поведения, можно думать, что экстероцептивные стимулы (зрительные, тактильные, слуховые) на фоне реакции угрозы способствуют вовлечению двигательных фрагментов нападения или убегания в эти сложные безусловные процессы.

Заключение об относительно изолированной организации указанных двигательных фрагментов подтверждается экспериментами с «плавающими» электродами у бодрствующих животных. В этих опытах электроды вводились через направляющую иглу и глубина погружения произвольно изменялась в течение опыта. При этом стимуляция соседних участков нередко вызывала различные поведенческие реакции, а в некоторых случаях наблюдались изолированные фрагменты целостных поведенческих реакций. Протоколы ЭС двух «точек» у одного и того же животного иллюстрируют это положение (табл. 4).

Таблица 4

Изменение характера поведенческой реакции при поэтапном погружении электрода

Электрод 1		Электрод 2	
Глубина погружения	Поведенческая реакция при ЭС	Глубина погружения	Поведенческая реакция при ЭС
27 мм	Смотрит вверх, встает на задние лапы	26 мм	Видимой реакции нет. При приближении линейки — кусает ее
28 мм	Резкое двигательное возбуждение	27 мм	Поднимает переднюю лапу и совершает отмахивающие движения
29 мм	Двигательное возбуждение, хватает палку, брусок, грызет	28 мм	Рычание, шипение, опускает голову. Атаки нет
30 мм	Оглядывается, принюхивается	29 мм	Рычание, шипение. Нападает на линейку при приближении
31 мм	То же		
32 мм	Сокращение мимической мускулатуры		

Приведенные выдержки из протоколов свидетельствуют о возможности относительно изолированной активации (в одном опыте у того же животного) при перемещении электрода как фрагментарных, так и полноценных поведенческих реакций, и могут служить одним из экспериментальных подтверждений вышеуказанной концепции.

ХИМИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГИПОТАЛАМУСА

Существенным методическим дополнением к изучению механизмов агрессивности и, в частности, аффективной атаки явился способ непосредственной микроинъекции в гипоталамус соединений, обладающих нейромедиаторной активностью. В табл. 5 указаны основные формы поведенческих реакций, которые наблюдаются при аппликации в подбугорье растворов или кристаллов холиномиметиков и моноаминов. Из таблицы следует, что основным веществом, которое может провоцировать поведенческие реакции агрессивно-оборонительного характера, является ацетилхолин (карбахолин).

Таблица 5

Эффекты микроинъекций в подбугорье холинергических веществ и моноаминов

Вещества	Эффекты
Ацетилхолин Карбахолин Физостигмин	Настораживание. Ориентировочно-исследовательская реакция Торможение поведенческих реакций и сон Реакция ярости, rage с атакой, нападение, направленное и ненаправленное Двигательное беспокойство, убежание, отступление, fear-like response Тремор, облизывание, вылизывание, судороги (большие дозы) Автономные реакции: мидриаз, тахикардия, учащение дыхания, одышка, саливация, мочеиспускание, дефекация
Никотин	Автономные реакции: саливация, мочеиспускание, дефекация, тремор, рвота, одышка
<i>d</i> -тубокурарин	Страх-убегание (fear-and-escape). Двигательное беспокойство, прыжки, вставание на задние лапы, жалобный крик
Норадреналин Адреналин	Без эффекта Настораживание, ориентировочная реакция, taming эффект, положительная эмоциональная реакция Каталепсия, апатия, сонливость Висцеральные эффекты: рвота, сужение зрачков, мочеиспускание, урежение пульса и дыхания
Серотонин	Фрагментарные агрессивно-оборонительные реакции, выраженные значительно слабее, чем после инъекции ацетилхолина

Холинергические аффективные реакции имеют определенную топическую организацию. По данным Алликметса и сотрудников (Алликметс и соавт., 1968; Алликметс, 1971; Вахинг и соавт., 1971) эмоциональные реакции при микроинъекциях ацетилхолина наблюдаются преимущественно при холинергической стимуляции медиальной перивентрикулярной части гипоталамуса, области супраоптической зоны и мамиллярных тел. Более латеральные локализации связаны с торможением поведенческих реакций и сном. Интересно, что агрессивность сопровождается аффективными реакциями, вызванными инъекцией в медиальную перивентрикулярную часть гипоталамуса, тогда как зона реакции страха (двигательное беспокойство с вокализацией) располагается более латерально (Алликметс, 1972).

Таким образом, как и в случае ЭС подбугорья, при прямой холинергической активации можно наблюдать как активно, так и пассивно-оборонительные реакции, причем при различной локализации канюль. Важно, что не отмечается абсолютного совпадения эффекта электрической и холинергической стимуляции, не говоря уже о том, что в ряде случаев химическая стимуляция оказывается нерезультативной. Так, в опытах Вахинга и соавт. (1971) ЭС латеральных отделов передней и центральной части гипоталамуса вызывала реакцию убегания, а при аппликации ацетилхолина авторы наблюдали торможение поведенческих реакций и сон. Наиболее воспроизводимым эффектом электрического раздражения при микроинъекции ацетилхолина была аффективная поза и вокализация. Из 24 локализаций, обозначающих на гистологической схеме точки, раздражение которых провоцирует нападение, на аналогичной карте химической стимуляции осталось только 2. Не воспроизводилась в этих опытах при холинергическом раздражении двигательная реакция убегания. Аналогичные особенности отмечались в опытах Декси и соавт. (1969). Одной из вероятных причин такого различия эффектов электрической и химической стимуляции Вахинг и соавт. (1971) считают то, что электрическое раздражение, при котором активируются как нейроны, так и проводящие пути, является менее специфичным, чем химическая стимуляция.

Холинергическая стимуляция вызывает агрессивно-оборонительные реакции и на уровне среднего мозга. Экспрессивная картина ярости с аффективной атакой наблюдается при инъекции ацетилхолина или карбахола в центральное серое вещество (Бэкстер, 1968; Вахинг и соавт., 1971; Буров, Курочкин, 1972). Доза карбахола, вызывающая аффективную реакцию со среднего мозга, ниже, чем таковая при гипоталамической микроинъекции, а реакция имеет меньшую латенцию и большую выраженность. На этом основании Бэкстер (1968) не исключает возможности диффузионной холинергической активации мезенцефалических субстратов через ликвор как при химической, так

и при электрической стимуляции подбугорья. Возможно, что в генезе «мезенцефалической» ярости имеют значение центральные никотиночувствительные рецепторы, поскольку эффект ацетилхолина воспроизводится микроинъекцией никотина в центральное серое вещество, но не в гипоталамус, и блокируется Н-холинолитиками (Буров, Курочкин, 1972).

ДЕЙСТВИЕ ПСИХОДЕПРЕССАНТОВ НА РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ

В таблице 6 представлена сводка результатов некоторых исследований, в которых изучалось действие различных классов психофармакологических веществ (нейролептиков, транквилизаторов, барбитуратов, антидепрессантов) на эмоциональные реакции агрессивно-оборонительного типа, вызванные стимуляцией гипоталамуса. Как видно, оценка действия препаратов производится главным образом по порогу наиболее ярких и легко учитываемых количественно голосовых проявлений. Очевидно, что такой подход позволяет судить лишь об одном из компонентов комплексной реакции, но не о процессе в целом. Различия в учитываемых показателях, безусловно, сказываются на заключениях о действии веществ. Несомненно, важное значение имеет и локализация электродов, что особенно убедительно показано в работе Мехилане (1972).

В отношении аффективных реакций, вызванных микроинъекцией ацетилхолина или карбахолина в подбугорье, известно, что несомненный угнетающий эффект, как видно из таблицы 7, оказывают лишь вещества, обладающие центральным антихолинергическим действием — амизил и атропин. Препараты, действующие преимущественно Н-холинолитически (дифацил, арпенал, апрофен), не подавляют агрессивно-оборонительных реакций, спровоцированных центральной холинергической стимуляцией (Буров, Курочкин, 1971, 1972; Вахинг и соавт., 1971), но проявляют действие при микроинъекции ацетилхолина в центральное серое вещество среднего мозга. Однако, при предварительной микроинъекции в то же место, угнетение эффекта микроинъекций карбахолина отмечалось у ганглиоблокаторов гексаметония, тетраэтиламмония и мекамиламина (Декси и соавт., 1969). Опыт нейрохимического анализа путем воздействия на холинергические реакции нехолинергических медиаторных средств (Алликметс, 1972) показал, что блок агрессивно-оборонительных реакций при инъекции ацетилхолина в подбугорье вызывает также альфа-адренолитик фентоламин (10—20 мг/кг), предшественник серотонина *l*-триптофан (50 мг/кг), а антисеротониновый препарат метисергид (3 мг/кг), ипразид (25 мг/кг) и ДОФА (25 мг/кг) облегчали эти реакции.

Таблица 6

Действие психотропных средств на различные проявления
агрессивно-оборонительных реакций, вызванных стимуляцией
гипоталамуса *

Вещество	Доза (в мг/кг)	Эффект
Аминазин	1—8	Угнетение двигательных и вегетативных признаков реакции угрозы, голосовые реакции не изменяются
	2,5	Уменьшение порога рычания, шипения
	5	То же
Этаперазин	1—5	Угнетение двигательных и вегетативных проявлений реакции угрозы, голосовые реакции не изменяются
Перфеназин	1	Непостоянный эффект (по порогам вокализации)
Трифтазин	1—2	Увеличение порога рычания, шипения
	1—4	Угнетение двигательных, вегетативных (но не голосовых) проявлений реакции угрозы
Триперидол	2,5	Уменьшение порога рычания, шипения
Галоперидол	1—4	Без эффекта Угнетение двигательных и вегетативных проявлений угрозы. Вокализация резистентна
• Пентобарбитал	10	Увеличение порога шипения
Хлордиазепоксид	10	Блок реакции угрозы (двигательных, вегетативных и голосовых проявлений) Увеличение порога реакции шипения
Мепротан	80—100	Достоверно не изменяет порог шипения Угнетение двигательных, висцеральных, но не голосовых проявлений
Амизил	1,5	Угнетение агрессивно-оборонительных реакций при стимуляции переднего и облегчение при ЭС заднего гипоталамуса
	3	Блок реакции угрозы (двигательных, вегетативных и голосовых проявлений)
Имипрамин	5	Понижение порога шипения
	10	Повышение порога шипения
Дезипрамин	5	Увеличение порога реакции шипения
Амитриптилин		Уменьшение порога реакции шипения
Транилципрамин		Уменьшение порога реакции шипения

* По данным: Бэкстер (1964, 1968), Звартау (1968, 1969), Бурова (1970, 1972), Фундербурк и соавт. (1970), Малик (1970), Мехилане (1972).

Таблица 7

Действие психодепрессантов на агрессивно-оборонительные реакции, вызванные микроинъекцией ацетилхолина или карбахолина в гипоталамус

Вещество	Доза (в мг/кг)	Эффект
Аминазин	3—6	Подавление вегетативных и двигательных проявлений реакции угрозы, без изменения голосовых реакций
	5—10	Не изменяет реакцию ярости
Трифтазин	1—4	Подавление двигательных и вегетативных проявлений (но не голосовых) реакции угрозы
Галоперидол	2—4	Подавление двигательных и вегетативных проявлений реакции угрозы
	1—2	Нет изменения реакции ярости Нет изменения пассивно-оборонительных реакций
Либрий	5—10	Нет изменений
Диазепам	5	Угнетение реакции ярости
Амизил	3	Блок реакции страха
	1—3	Подавление эмоционально-аффективных реакций
Атропин	2	Подавление эмоционально-аффективных реакций

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ РЕАКЦИИ АФФЕКТИВНОЙ АТАКИ ПРИ ДЕЙСТВИИ НЕЙРОЛЕПТИКОВ, ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ И БАРБИТУРАТОВ

Представленная выше краткая литературная сводка позволяет сделать заключение о том, что оценка действия психотропных препаратов на вызванные ЭС агрессивные реакции зачастую затруднительна из-за относительно низкой фармакологической чувствительности наиболее ярких и легко учитываемых голосовых компонентов. В предыдущих работах (Звартау, 1968, 1969) была отмечена диссоциация в действии нейролептиков и транквилизаторов на экспрессивные проявления и направленность аффективной атаки. В последующем была сделана попытка более детального анализа структуры поведенческого акта и выявления характера фармакологического изменения этой структуры.

В части опытов изучалось действие галоперидола на аффективную атаку. В таблице 8 показаны структуры гипоталамической тест-реакции и аффективное нападение на движущийся муляж крысы у одного из животных. Из таблицы видно, что галоперидол, в исследованном диапазоне интенсивности ЭС,

блокировал аффективную атаку. Сама тест-реакция также претерпела некоторые изменения: порог рычания увеличился, тогда как реакция шипения даже легче проявлялась на фоне действия препарата.

Таблица 8

Изменение структуры поведенческой реакции при увеличении интенсивности ЭС в контроле и под действием галоперидола

Компоненты реакции	Интенсивность ЭС в в									
	Контроль					Галоперидол 2 мг/кг				
	1	1,25	1,5	1,75	2,0	1	1,25	1,5	1,75	2,0
Настораживание	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Тревога	0	100	100	100	0	100	100	100	100	100
Рычания:										
всего	0	17	100	73	0	0	0	50	16	0
повторные	0	0	80	53	0	0	0	38	0	0
Шипение:										
всего	0	0	22	100	100	0	50	86	100	100
повторные	0	0	0	73	100	0	0	80	100	100
Нападение	0	12	70	100	100	0	0	0	0	10

Примечание: цифрами обозначено количество стимуляций (в %), при которых наблюдался данный компонент. Каждой интенсивности раздражения соответствует суммарное количество 30—170 стимуляций за весь экспериментальный цикл.

Исследованные точки были произвольно разделены на 2 группы: низкопороговые и высокопороговые. В 1-ой группе сила тока (в амплитудном значении), вызывающая реакцию угрозы, находилась в пределах 0,1—1,4 мА, а во 2-ой группе, соответственно — 0,6—1,1 мА. На рис. 2 суммированы результаты опытов с обеими группами животных. Сравнивается относительное количество стимуляций (в процентах), вызывавшее в контроле и после введения голосовые реакции. Представлены эффекты тех доз галоперидола, которые блокировали направленное нападение при действии разных провоцирующих стимулов. График построен на основе обобщенных данных единичных наблюдений у разных животных, полученных в аналогичных условиях центральной и экстероцептивной стимуляции. Таким образом, эффективные дозы, подавляющие аффективную атаку, несколько отличались у кошек с низкопороговыми и высокопороговыми реакциями. При прочих равных условиях низкопороговые реакции более устойчивы к действию галоперидола, чем высокопороговые. Общая закономерность для обеих групп состояла в том, что крайние варианты аффективной атаки



Рис. 2. Дозы галоперидола, блокирующие аффективное нападение в зависимости от интенсивности экстероцептивного и центрального раздражения

А — высокопороговая, Б — низкопороговая группы животных. Столбики — относительное количество стимуляций (в %), вызывавших при данной комбинации внешнего и центрального раздражений рычание (1), шипение (2) и аффективную атаку (3) в контроле (первые три столбика) и после введения препарата (последующие три столбика). Цифры под столбиками — дозы препаратов в мг/кг. Провоцирующие стимулы: I — появление экспериментатора, II — движение крысы, III — замахиивание, IV — приближение и прикосновение линейки

(т. е. при комбинации «максимальная гипоталамическая — минимальная экстероцептивная стимуляция» и «минимальная гипоталамическая — максимальная экстероцептивная стимуляция») подавлялись в больших дозах, по сравнению с промежуточными вариантами.

Следует отметить, что под подавлением аффективной атаки подразумевается прежде всего блок направленности нападения, приводящий к полезному результату. При этом экспрессивные и двигательные проявления могли быть сохранены и даже усилены. В табл. 9 указаны признаки, по которым определялось отсутствие атаки после введения галоперида.

Таблица 9
Признаки блока аффективного нападения, вызванного галоперидолом

Провоцирующий стимул	Компоненты, исчезающие из структуры реакции	Компоненты, сохранившиеся в структуре реакций
Появление наблюдателя	Направленный бросок, удар лапой	Шипение, ненаправленные движения
Движение крысы или муляжа	Направленное нападение с ударом и кусанием	Выражение угрозы, ненаправленное на крысу
Замах	Бросок, удар лапой	Выражение угрозы, шипение
Толчки, прикосновение	Направленные удары, кусание, борьба	Шипение, ненаправленные удары лапой (могут усиливаться)

Данные, представленные выше, основаны на оценке действия галоперида при фиксированном пороге гипоталамической тест-реакции для каждого из предъявлявшихся стимул-объектов и отражают происходившие сдвиги в альтернативной форме. Опыты с градуально нарастающей интенсивностью ЭС позволяют, в известной степени, сопоставить величину, степень угнетающего или облегчающего эффекта препарата по величине порога компонентов вызванных поведенческих реакций.

На рис. 3 показано относительное изменение порогов голосовых проявлений поведенческих реакций, вызванных ЭС подбугорья, в случае, когда стимул-объекты не применялись. В диапазоне доз 1—3 мг/кг препарат оказывал угнетающее действие на такой голосовой компонент реакции угрозы, как рычание, однако порог шипения понижался. Повышение порога рычания было пропорционально дозе, но в высокопороговой группе было выражено в большей степени. В дозе 4 мг/кг наблюдалось возвращение порога рычания к исходному (низкопороговая группа) и даже снижение его ниже исходного уровня.

Следует отметить, что под действием галоперида в большей степени изменялась не интенсивность, а структура реакции.

Рис. 3. Изменение голосовых реакций в ответ на введение галоперида.

А — низкпороговая, В — пороговая группы животных. (+) — реакция рычания, (—) — реакция шипения. Ординат — изменение порога, абсцисс — доза препарата (мг/кг).

Рис. 4. Активно-оборонительные реакции, вызванные ЭС на них галоперидолом.

А — до введения препарата, Б — после введения. По осям ординат: (+1) — бросок, (+2) — выражение угрозы, (+3) — шипение, (+4) — рычание, (+5) — удар лапой, (+6) — кусание, (+7) — борьба, (+8) — бегство, (+9) — прыжок, (+10) — активное нападение. По осям абсцисс: 1) — стимул, 2) — реакция, 3) — реакция на стимул, 4) — реакция на реакцию, 5) — реакция на реакцию на стимул, 6) — реакция на реакцию на реакцию, 7) — реакция на реакцию на реакцию на стимул, 8) — реакция на реакцию на реакцию на реакцию, 9) — реакция на реакцию на реакцию на реакцию на стимул, 10) — реакция на реакцию на реакцию на реакцию на реакцию.

Рис. 4. Показано изменение порога реакции на введение галоперида в фоне двигательных реакций.

Наряду с уже отмеченным изменением взаимоотношения голосовых проявлений реакции угрозы, видоизменялся и характер реакции на экстероцентивные провоцирующие стимулы. На

Рис. 3. Изменение порогов голосовых реакций под действием галоперидола

А — низкороговая, Б — высокороговая группы животных. Квадраты — реакция рычания, кружки — реакция шипения. По оси ординат — изменение порога в в: (+) — повышение, (—) — снижение, по оси абсцисс дозы препарата (мг/кг)

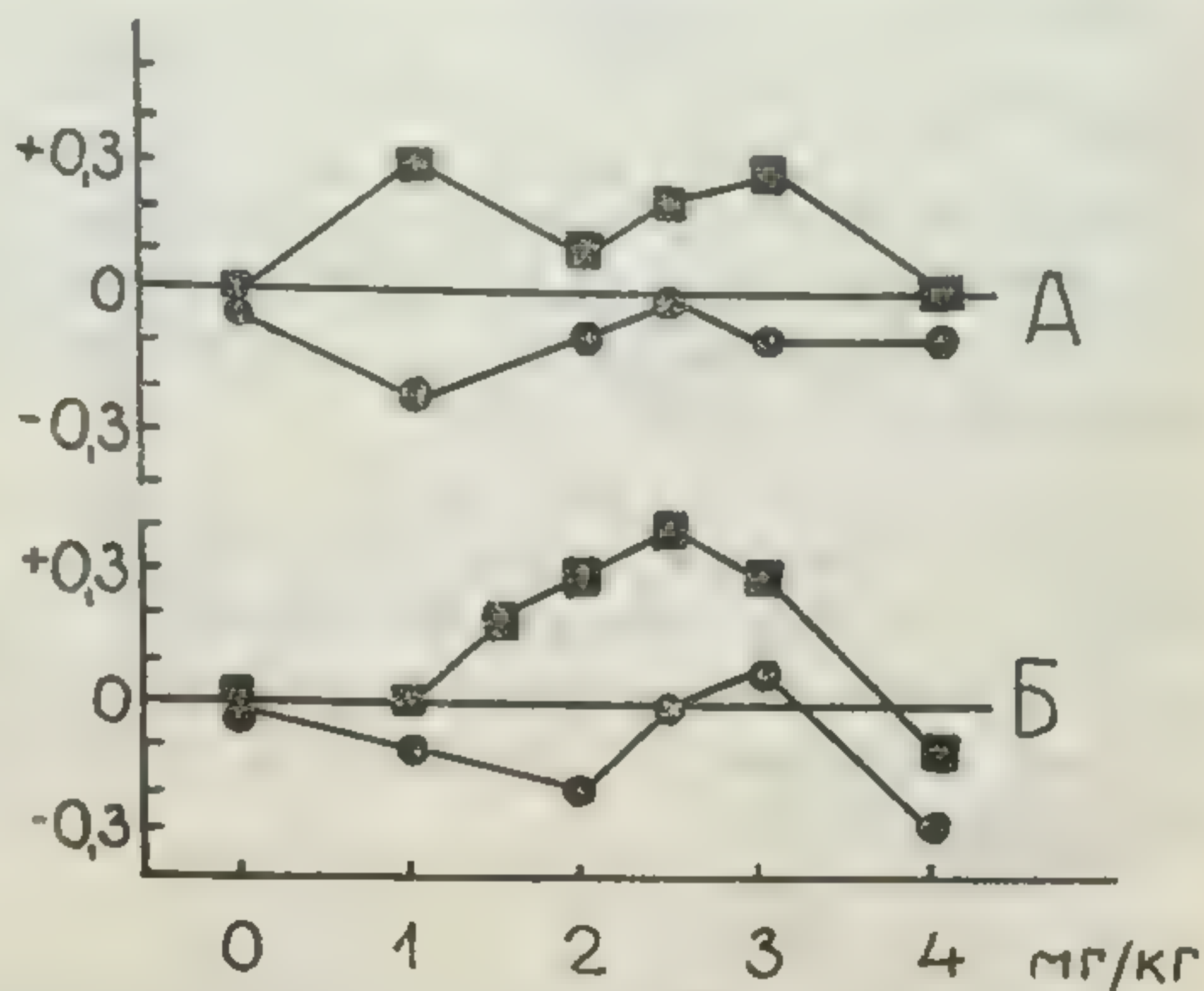


Рис. 4. Активно- и пассивно-оборонительные компоненты вызванной поведенческой реакции и влияние на них галоперидола

А — до введения, Б — после введения препарата. По оси ординат — активно-оборонительные компоненты: (+1) — поднимание лапы, (+2) — замахивание, (+4) — удар, (+5) — бросок, борьба; пассивно-оборонительные компоненты: (-1) — вздрагивание, (-2) — отдергивание, (-3) — отскакивание, (-4) — убежание, (-5) — паническое бегство. По оси абсцисс — величины интенсивности стимуляции в в. Столбиками обозначены реакции на провоцирующие стимулы: 1) появление экспериментатора, 2) замахивание, 3) толчки линейкой

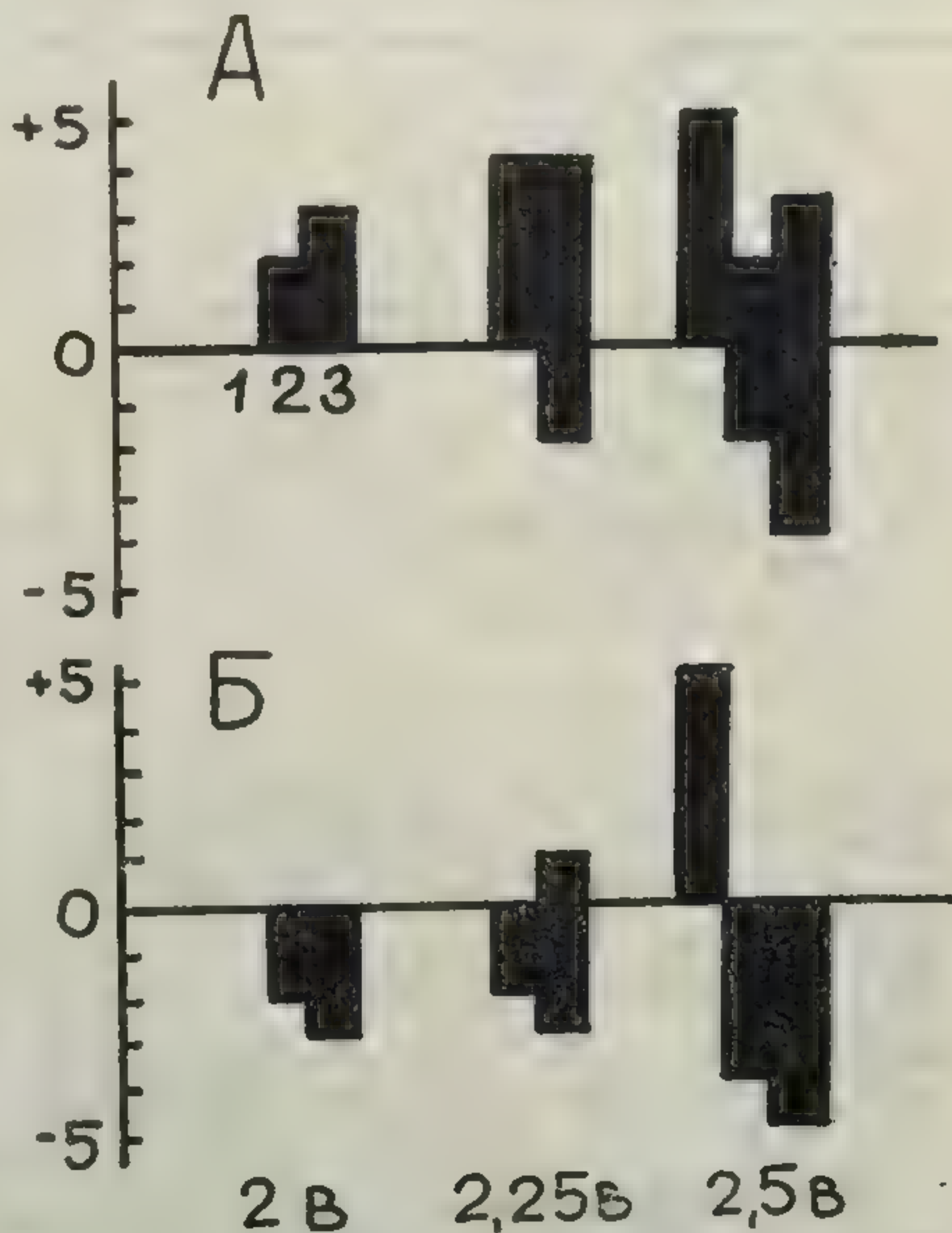


рис. 4 показано изменение структуры реакции аффективной атаки после введения галоперидола. Если в контроле замахивание на фоне стимуляции гипоталамуса вызывало, в основном, двигательные проявления активно-оборонительного характера,

[illegible]

Graph showing the dependence of the concentration of the active substance in the blood (mg/kg) on the time of its administration (h) for two groups of subjects. The Y-axis is labeled "10 мг/кг" and "5". The X-axis is labeled "1" and "2". Two lines are plotted: one with square markers and one with circle markers. Both lines show a decrease in concentration from 1h to 2h.

Time (h)	Concentration (mg/kg) - Group 1 (Squares)	Concentration (mg/kg) - Group 2 (Circles)
1	~9.5	~4.5
2	~1.5	~1.0

Влияние факторов величины ЭС, вызываемой рис. 5. Обнаружено, что для галоперидола: а) высокие дозы имеют гипоталамический эффект; б) «гипоталамические» эффекты при предельных дозах не контролируются у животного реакцией. Наблюдается атака (рис. 6) (хотя бы). На

Влияние факторов и величины ЭС, вызываемой галоперидолом, зависит от дозы препарата и особенностей индивидуальной реакции. На основании анализа данных (рис. 6) можно сделать вывод о том, что при приеме высоких доз галоперидола у животных с гиперчувствительностью к действию препарата развиваются тяжелые нарушения функции ЦНС, сопровождающиеся судорогами и парезами конечностей. При этом наблюдается выраженная тахикардия и повышение артериального давления.

[illegible][illegible][illegible]

«хлестание» хвостом, опускание головы, рычание и шипение. Эти же компоненты при предъявлении провоцирующего воздействия (в данном случае — замахивания) возникают при меньшей интенсивности ЭС подбугорья (например, шипение — соответственно 0,9 и 1,3 в) и, кроме того, в ответной реакции появляются элементы направленной атаки: замахивание, удары лапой. После введения нембутала наблюдается заметное увеличение порогов компонентов гипоталамической тест-реакции, причем без изменения ее структуры, которое отмечалось под действием галопери-дола. Пропорционально увеличивается и порог аффективной атаки.

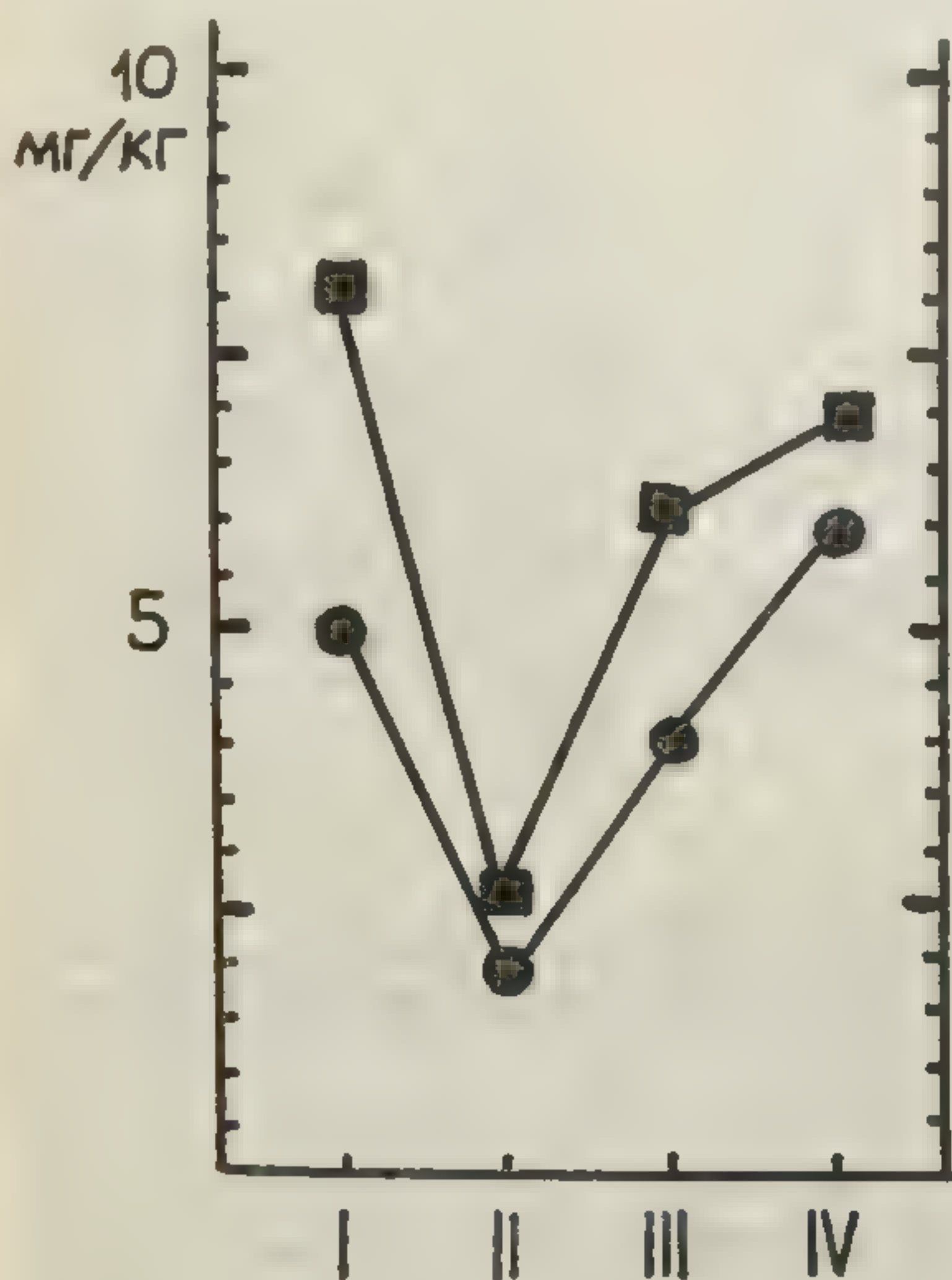


Рис. 5. Дозы нембутала, блокирующие аффективное нападение при различных провоцирующих стимулах. Квадраты — низкопороговая, кружки — высокопороговая группы животных. По оси ординат — дозы нембутала, (мг/кг), по оси абсцисс — провоцирующие стимулы: I — появление наблюдателя, II — движение крысы, III — замахивание, IV — приближение и прикосновение линейки. Интенсивность провоцирующей стимуляции возрастает, а интенсивность гипоталамического раздражения убывает от I к IV.

Влияние факторов интенсивности провоцирующего стимула и величины ЭС, вызывающей гипоталамическую реакцию, иллюстрируется рис. 5. Общая конфигурация кривой сходна с таковой для галопери-дола: а) низкопороговые реакции блокируются более высокими дозами нембутала, б) крайние варианты комбинаций «гипоталамическая — экстероцептивная стимуляция» более резистентны к действию препарата. Нембутал изменял и качественную характеристику аффективной атаки в случае, если в контроле при предъявлении тех или иных провоцирующих воздействий у животного проявлялись элементы пассивно-оборонительной реакции. Например, кот № 16 при интенсивности ЭС 0,6 в (рис. 6) атаковал муляж крысы (ударял лапой с выпущенными когтями). На фоне такой же гипоталамической стимуляции замахивание вызывало проявление пассивной реакции в форме

отскакивания, наряду с защитными движениями лапой. Приближение и толчки (более сильный провоцирующий стимул) вызвали смешанную реакцию, финалом которой было убежание животного от раздражителя. После введения нембутала аффективная атака на более слабый стимул (движение муляжа крысы) полностью исчезла. Реакция на замах, как и в контроле, проявлялась в ответных направленных движениях лапой животного, но без признаков пассивно-оборонительной реакции. Эти признаки полностью отсутствовали и в реакции животного на приближение, прикосновения и толчки (самый сильный раздражитель) и

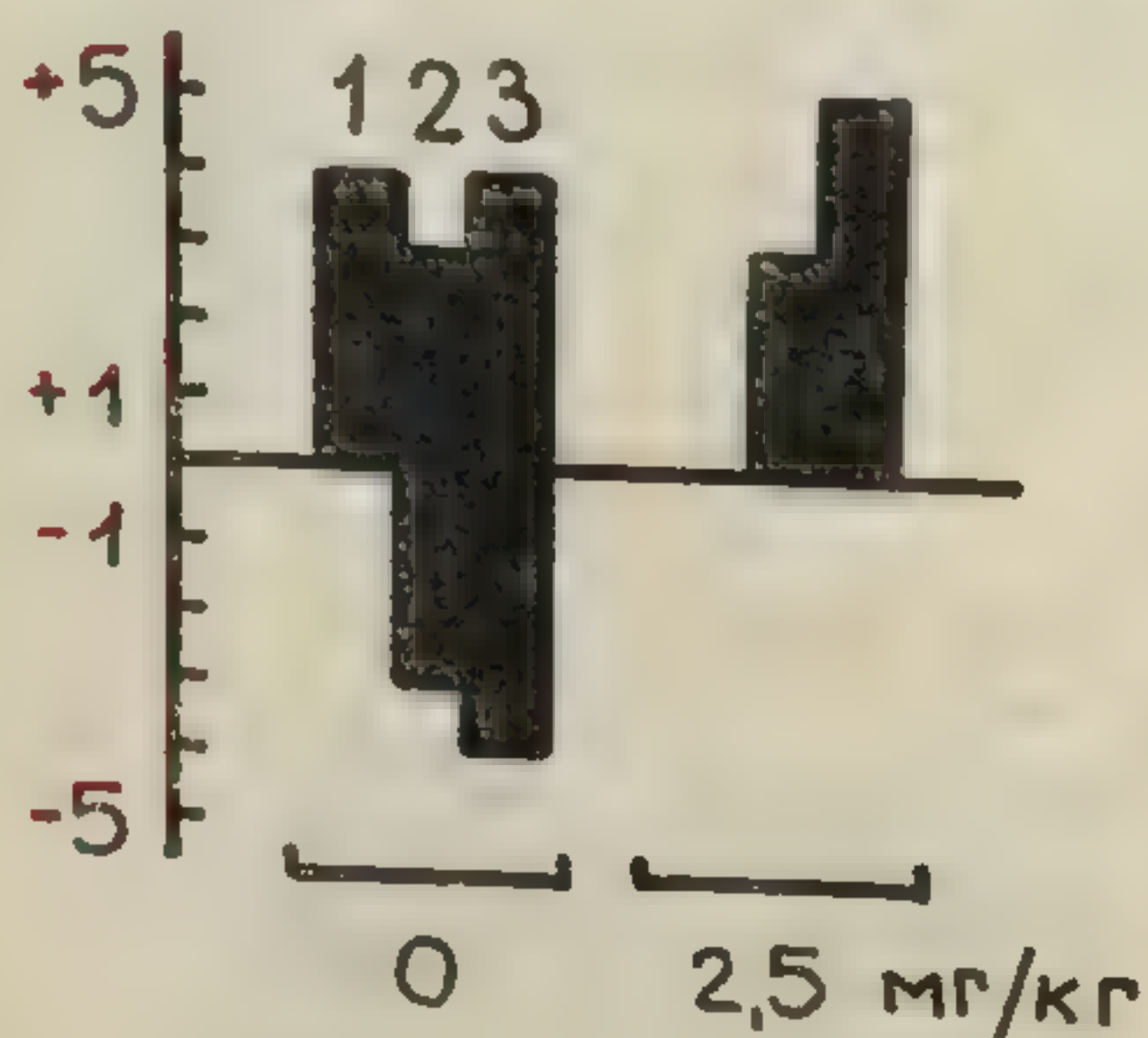


Рис. 6. Активно- и пассивно-оборонительные компоненты вызванной поведенческой реакции и влияние на них нембутала

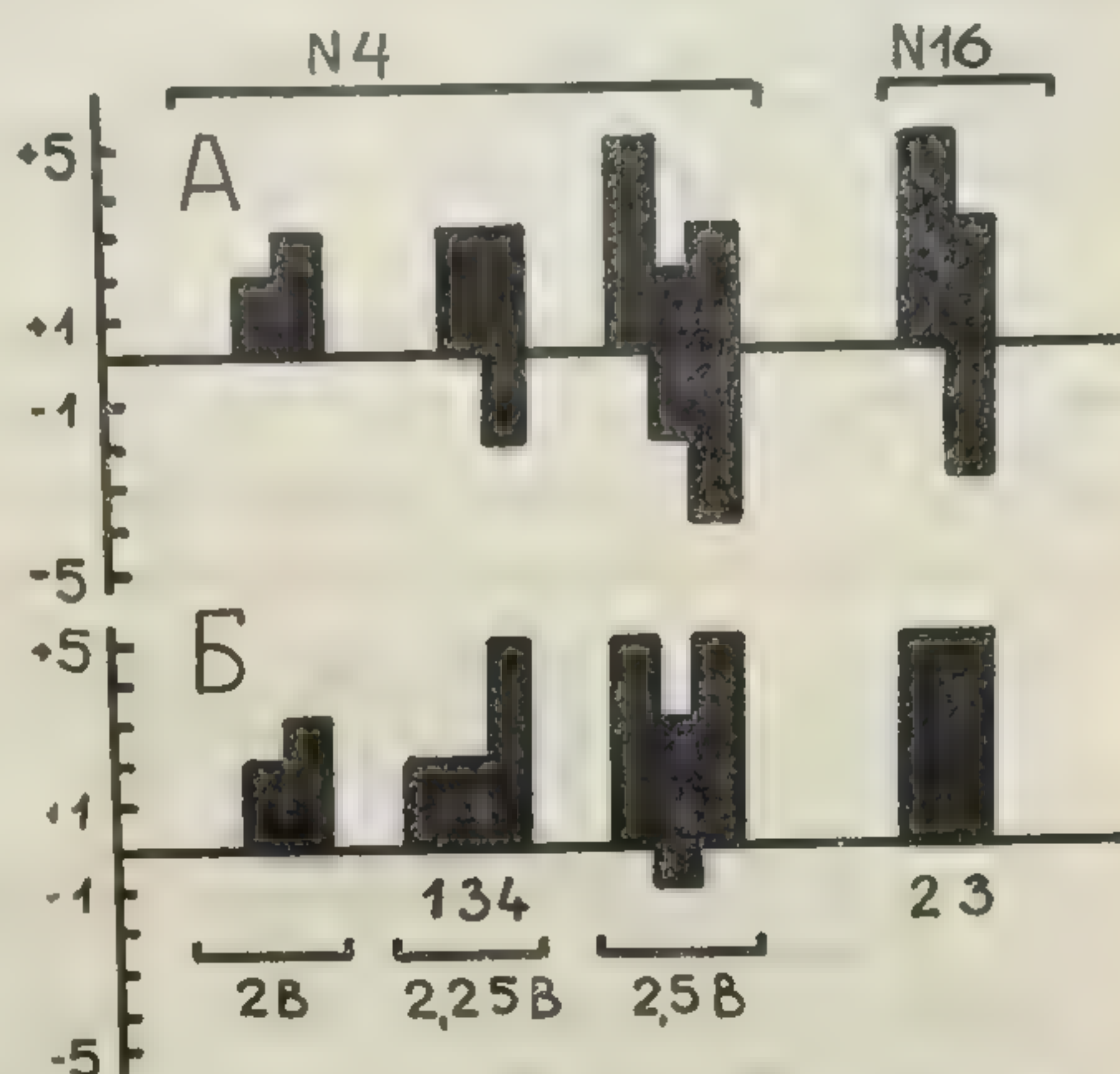
Обозначения по оси ординат как на рис. 4. Столбиками обозначены реакции на провоцирующие стимулы: 1) движение крысы, 2) замахивание, 3) толчки линейкой

на этом фоне аффективная атака даже усилилась: кошка яростно нападала на линейку, захватывала ее лапой и даже кусала.

Элениум (хлордиазепоксид, либрий) не вызывал в наших опытах четкого антиагрессивного действия в дозах до 10 мг/кг. В первую очередь это относится к животным, у которых в структуре вызванной реакции не наблюдалось пассивно-оборонительных компонентов даже при сильных провоцирующих воздействиях. У таких животных, даже при наличии нейротоксических явлений (атаксия, нарушение координации движений) после введения большой дозы препарата, наблюдалась достаточно координированная и направленная атака. У некоторых животных стимуляция гипоталамуса вызывает экспрессивные и двигательные проявления, которые можно трактовать как страх, поскольку основная реакция на провоцирующие воздействия у таких животных проявляется в форме убежания, иногда «панического» бегства. Тем не менее, при достаточно сильном провоцирующем стимуле у таких животных можно вызвать агрессию, как фрагмент в целом пассивно-оборонительной реакции. В этом случае элениум уменьшал проявления пассивной реакции на провоцирующий стимул; параллельно угнеталась и аффективная атака, сопровождающая реакцию «страха».

Интересно, что в случае незначительной примеси пассивно-оборонительных элементов в структуре аффективной атаки характер действия элениума был иным (рис. 7). При интенсивности ЭС гипоталамуса у данного животного 2,25—2,5 в в контроле выявляется пассивный компонент при замахивании или толчках.

Рис. 7. Активно- и пассивно-оборонительные компоненты вызванной поведенческой реакции и влияние на них элениума и амизила. А — до введения, Б — после введения препаратов (элениум — 5 мг/кг, кот № 4, амизил — 3 мг/кг, кот № 16). Обозначения: по оси ординат как на рис. 4. Столбиками обозначены реакции на провоцирующие стимулы; 1) появление наблюдателя, 2) движение крысы, 3) замахивание, 4) толчки линейкой.



После введения элениума проявления «страха» практически исчезли, но аффективная атака усилилась: борьба с ударами и кусанием наблюдается уже при интенсивности стимуляции подбугорья 2,25 в. Сходный эффект — облегчение агрессивной реакции при уменьшении пассивно-оборонительных проявлений — наблюдался и под действием амизила (рис. 7).

„ХОЛОДНАЯ АТАКА“

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Помимо аффективной (rage-like) атаки кошки на крысу, спровоцированной ЭС гипоталамуса, Васман и Флинн (1962) описали другую форму нападения, которая в последующих работах лаборатории Флинна обозначалась как stalking attack, «холодная» или «спокойная», или хищническая атака (quiet, quiet biting attack, predatory attack). Для этой формы вызванных поведенческих реакций характерна целенаправленная агрессия с кусанием жертвы в голову или в шею, но без ярких признаков автономного возбуждения, присущих аффективной атаке.

Мы изучали «холодную» атаку в различных аспектах: направленность агрессивной реакции, специфичность в выборе объекта нападения, действие лекарственных препаратов, мотивационно-подкрепляющие характеристики (подробнее см. статью

Н. А. Паткиной в настоящем сборнике). В таблице 11 приведены примеры основных вариантов данной реакции, которую мы обозначали как реакция «охоты». По внешнему проявлению у части животных реакцию отличает только характерная двигательная активность без вокализации и выраженного возбуждения, что соответствует термину «холодная» или «спокойная» атака. У других кошек наблюдаются также и голосовые реакции, свойственные аффективной атаке. Смешанные формы реакций отмечались и в работах Флинна (Васман, Флинн, 1962; Эггер, Флинн, 1963).

Таблица 11
Варианты реакции «охоты» при стимуляции гипоталамуса

№ животного	Внешние проявления реакции	Атакуемый объект
21	Углубление дыхания, мидриаз, крадущиеся движения по камере на полусогнутых лапах, пилоэрекция на спине	Крыса
12	Возбужденное движение по камере, прижимание к стенкам и полу, мидриаз, тахипное	Крыса, кошка
16	Быстро и импульсивно перемещается по камере, останавливаясь и приглядываясь. Иногда рычание, шипение	Крыса, кошка
6	Перемещение по камере с глухим рычанием	Линейка, крыса, мясо, кормушка
9	Крадущееся движение по камере с обнюхиванием. Скребется лапой в дверь камеры	Линейка, рама стекла, деревянный брусок

Если во время ЭС гипоталамуса не производится каких-либо экстероцептивных воздействий и в камере отсутствуют другие животные или предметы, то доминирующим во внешней картине реакции является двигательное возбуждение. Для проявления атаки необходимо наличие определенных стимул-объектов. Весьма важным является вопрос о специфичности в направлении атаки. Как видно из табл. 11, набор эффективных стимул-объектов у разных животных отличается. Так, некоторые кошки ориентируют атаку только на крысу, несмотря на то, что в камере находится другая кошка, кормушки с мясом, хлебом, молоком, деревянный брусок, муляж собаки и пр.

Некоторые животные ориентируют нападение только на других животных, находящихся в камере (крыса, кошка). Довольно частым вариантом в наших опытах была избирательная атака, при которой не отмечалось достоверного предпочтения какого-либо из предъявленных стимул-объектов (табл. 12). Наконец, у некоторых кошек наблюдалось явное предпочтение кусания, грызения твердых предметов, находящихся в камере, при равнодушии к пище и крысе.

Отсутствие предпочтения при реакции „охоты“

Объект	Число контактов, кусаний		
	1-й опыт	2-й опыт	3-й опыт
Мясо	2	3	2
Крыса	3	2	4
Деревянный брусок	2	1	2
Линейка	3	2	1
Хлеб	1	0	2
Зерно	1	0	0
Муляж крысы	4	1	2
Муляж собаки	0	2	2

При рассмотрении данных реакций, в первую очередь, безусловно, следует выявить связь их с пищевым поведением, тем более, что в опытах Хатчитсон и Ренфри (1966) подпороговая для атаки на крысу стимуляция вызывала пищевую реакцию (хотя авторы не отмечали специфичности в ориентировании самой атаки). Однако, факт наличия варианта реакций, при котором имеется четкое предпочтение крысы, как объекта нападения, позволяет утверждать самостоятельность реакции «охоты». То, что некоторые животные ориентируют атаку (кусание) не только на крысу, но и на другую кошку, нельзя назвать неожиданным, поскольку нападение с кусанием по Лихаузену (1960) у кошек входит в паттерн таких форм поведения, как убивание жертвы и борьба с конкурентом.

В предыдущей работе (Звартау, 1969) на основе анализа эмоциональных реакций, вызванных стимуляцией гипоталамуса, постулировался их гипотетический нейрофизиологический механизм на основе концепции фрагментарной организации поведения. Предполагалось, что при ЭС возможна относительная независимая активация интегративных механизмов моторных актов, образующих фрагменты поведения (например, кусание, шипение, локомоция и т. п.). Сходную точку зрения высказывают Флинн и соавт. (1970), которые считают, что *patterning mechanism*, ответственный за реакцию атаки, активирует моторные центры, реализующие движения обнюхивания, мидриаз, пилоэрекцию и т. п.

В серии работ, выполненных в лаборатории Флинна за последние годы (Мак Доннелл, Флинн, 1966; Эдвардс, Флинн, 1972; Бандлер, Флинн, 1972), показано, что стимуляция зоны «холодной» атаки вызывает характерные изменения моторных

функций, обозначенные как motor disposition, увеличение чувствительности рецептивных полей для рефлекторных актов кусания, удара лапой. В своей схеме нервных механизмов атаки Флинн и соавт. (1970) ограничиваются влиянием ЭС гипоталамуса на сенсорные системы, моторную активацию и моторное предрасположение (disposition). Авторы не считают необходимым привлечение психологических понятий о мотивации, побуждении (drive). На основе изучения мотивационно-подкрепляющих свойств реакции «охоты» мы рассматриваем ее как мотивационную пищедобывательную реакцию, связанную с обнаружением и убиванием жертвы, поскольку в части случаев вызванная реакция полностью соответствует всем деталям проявлений натуральной реакции «охоты» (Лизаузен, 1960). В случаях направленной и ненаправленной «охоты» можно провести определенную параллель с реакциями «истинной» и «ложной» ярости. Действительно, при ненаправленной, т. е. не имеющей элемента предпочтения, реакции «охоты», очевидно, активируется исполнительный мотивационный механизм, общий для различных форм поведения, побуждающий животное грызть, кусать, нападать на ближайший объект, находящийся в поле зрения. Его активность проявляется не только в координированной моторной реакции, но и в резком увеличении чувствительности и размеров рецептивного поля этого поведенческого фрагмента (Флинн, 1969). Такой механизм в естественных условиях, очевидно, функционирует только в соподчинении с доминирующей в данный момент биологической и социальной мотивацией.

ДЕЙСТВИЕ ПСИХОДЕПРЕССАНТОВ

Реакция «охоты» была весьма резистентна к действию нейролептика аминазина. В табл. 13 приведен обобщенный протокол опытов с одной из кошек. После введения аминазина в дозе 3 мг/кг заметного изменения показателей реакции не наблюдалось, несмотря на четкие сдвиги в общем поведении. Отмечалось лишь незначительное увеличение латенции двигательных проявлений реакции и уменьшение выраженности позных реакций и пилоэрекции. Большая доза препарата (6 мг/кг) вызывала заметное изменение поведения и характера реакции. Несмотря на то, что каждая стимуляция завершалась кусанием (финальный акт атаки), лишь в 40% случаев атака была направлена на крысу. Остальные атаки были ориентированы на предметы, расположенные в камере (выступающая часть рамы лицевого стекла, деревянный брусок, фигурки магнитного табло). Все двигательные проявления реакции развивались на фоне заметной атаксии. Приближение линейки к животному или ее прикосновение вызывали отчетливую и энергичную реакцию кусания. Во всех случаях также отмечалась атака двигающейся крысы или прыгающего муляжа крысы. В больших дозах (12 мг/кг)

аминазин
Даже двигающуюся
Доминирующая
реакция
Зависит от реакции

Изменение

Компоненты реакции
и интенсивности

Поворот головы (латенция в сек)

Начало движения (латенция в сек)

Направленная

Ненаправленная

Пилоэрекция

Прижимание к полу

Атака (схватывание бампи и кусание)

неподвижной крысы бруска

кормушки

других предметов

Атака двигающейся крысы

Кусание линейки при прикосновении

Обозначения: (+) — уменьшение латенции данного компонента

Сходным образом в табл. 14 приведены результаты действия аминазина в различных дозах и отсутствием пилорелаксации, сонливости, акцией

аминазин подавлял и ненаправленную атаку (акт кусания). Дажедвигающуюся крысу животное атаквало только в 30% стимуляций. Доминирующей чертой вызванного ответа становилась ненаправленная локомоция манежного характера. Тем не менее, приближение или прикосновение линейки стабильно вызывало реакцию кусания.

Таблица 13

Изменение структуры „холодной“ атаки под действием
аминазина и нембутала

Компоненты реакции при интенсивности ЭС 1 в	Контроль	Аминазин (мг/кг)			Нембутал 5 мг/кг
		3	6	12	
Поворот головы (латенция в сек)	0,5—1	1	2	—	2—3
Начало движения (латенция в сек)	1—1,5	1,5—2	3—4	3—7	4—12
Направленная локомоция	+	+	+	—	+(↓)
Ненаправленная локомоция	—	—	+(с атаксией)	+	+
Пилоэрекция	+	+(↓)	—	—	+
Прижимание к полу	+	+(↓)	—	—	+
Атака (схватывание зубами и кусание):	100	100	100	35	10
неподвижной крысы	90	86	40	15	3
бруска	0	10	0	0	2
кормушки	4	0	0	0	0
других предметов	6	4	60	20	5
Атака двигающейся крысы	100	100	100	30	15
Кусание линейки при прикосновении	100	100	100	100	100

Обозначения: (+) — наличие, (—) — отсутствие данного компонента, (↓) — уменьшение интенсивности проявления данного компонента; цифрами обозначено количество стимуляций (в %), при которых наблюдался данный компонент.

Сходным образом влиял на реакцию «охоты» галоперидол. От действия аминазина его эффект отличали диапазон эффективных доз и отсутствие явлений общего угнетения (атаксия, миорелаксация, сонливость). В дозе 4 мг/кг галоперидол подавлял проявления направленной атаки на крысу у животных с реакцией «охоты». Например, у кота № 12 из 36 стимуляций, которые в контроле вызывали стабильную атаку и кусание крысы, после введения препарата не наблюдалось ни одного случая

атаки. Двигательный компонент реакции изменялся незначительно, животное продолжало перемещаться по камере, не обращая внимания на крысу. Животные, реакция «охоты» у которых не отличалась избирательностью (например №№ 6 и 9), а могла быть ориентирована и на другие стимул-объекты, находящиеся в камере, проявляли сходную чувствительность к действию галоперидола (табл. 14).

Таблица 14
Действие галоперидола на реакцию атаки без предпочтения

Интенсивность стимуляции (в в)	Контроль		Галоперидол 1 мг/кг		Галоперидол 3 мг/кг	
	всего стимуляций	с атакой	всего стимуляций	с атакой	всего стимуляций	с атакой
2,1	0	0	4	2	4	0
2,2	3	0	6	4	4	0
2,3	4	2	7	3	2	0
2,4	4	4	5	5	3	0
2,5	5	5	6	6	8	3
2,8	—	—	—	—	5	5

Таблица иллюстрирует опыт с одним из животных. В дозе 3 мг/кг галоперидол вызывал угнетение атак (в контроле они были случайным образом ориентированы на крысу, кормушку, деревянный брусок, линейку) и не изменял случайности их ориентации. Следует отметить, что у данного животного после дозы 1 мг/кг достоверно изменился порог реакции кусания при приближении линейки или тактильном раздражении (исходный порог $\pm 0,05$ в, после вещества $1,98 \pm 0,02$ в, $P < 0,001$). У обоих животных препарат угнетал спонтанную атаку, если же применялось дополнительное зрительное или тактильное раздражение, реакция кусания стабильно воспроизводилась.

Реакция атаки у животных с голосовыми проявлениями (например, у кота № 16) была более устойчива к действию галоперидола (до 4 мг/кг). У этих животных реакция напоминала не столько «охоту», сколько первичную агрессивную мотивационную реакцию: животное как бы выискивало объект для нападения и атаковало крысу или другого кота. Реакция могла сопровождаться рычанием, шипением. Под действием галоперидола облегчалась реакция шипения.

Нембутал, как и галоперидол, по-разному влиял на рассматриваемый вид реакций, в зависимости от индивидуальных характеристик. В табл. 13 представлено действие препарата (доза 5 мг/кг) у животного с реакцией «охоты». При сохранении двигательных (локомоторных) проявлений, позных реакций, пило-

эрекции полностью исчезло спонтанное нападение как избирательное (на крысу), так и не избирательное на другие стимул-объекты. На рис. 8 показаны изменения порогов завершающего

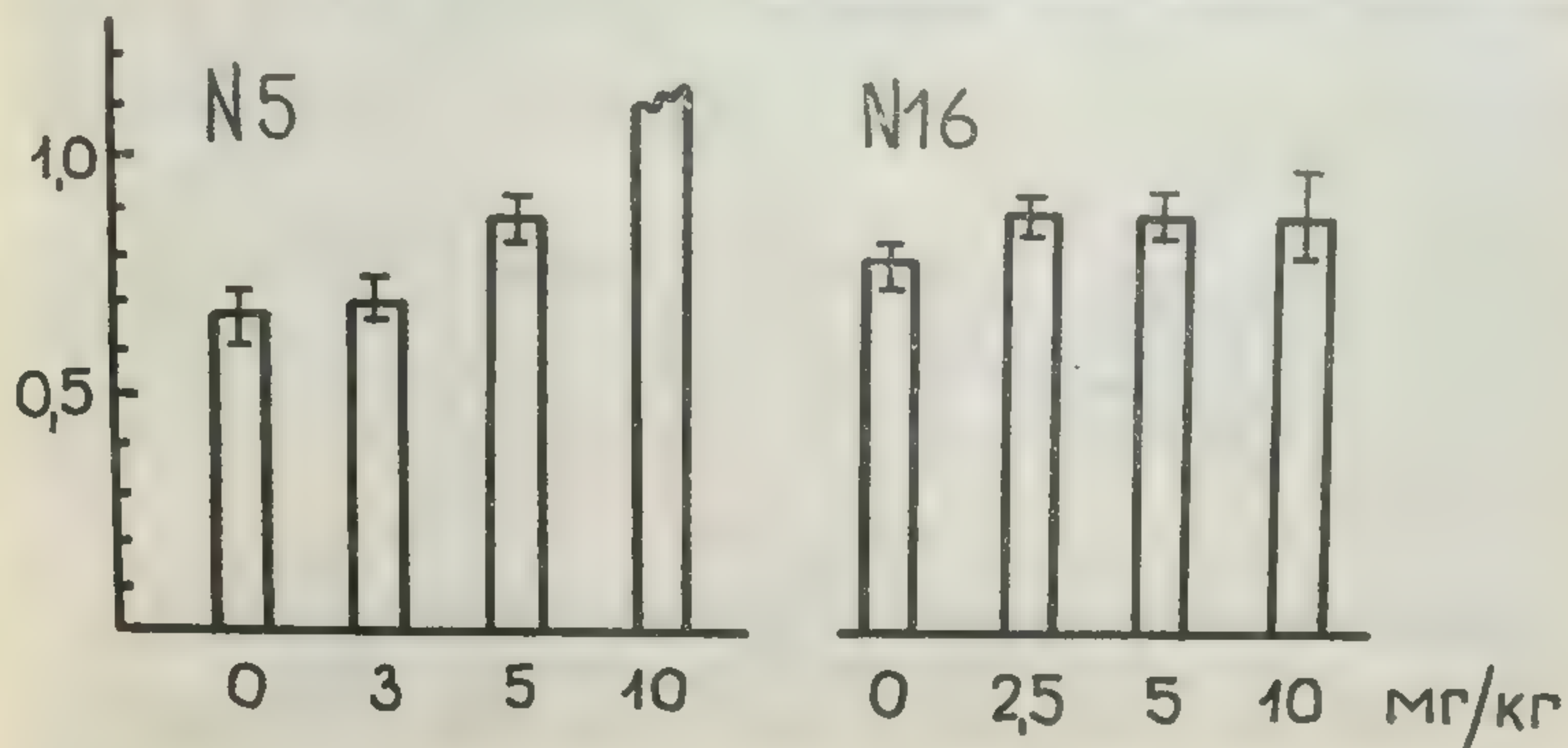


Рис. 8. Изменение порогов „холодной“ атаки под действием нембутала. По оси ординат — интенсивность центральной стимуляции в в, по оси абсцисс — дозы нембутала (мг/кг). Столбиками обозначены пороги реакции с доверительными границами при $P < 0.05$. Остальные объяснения в тексте

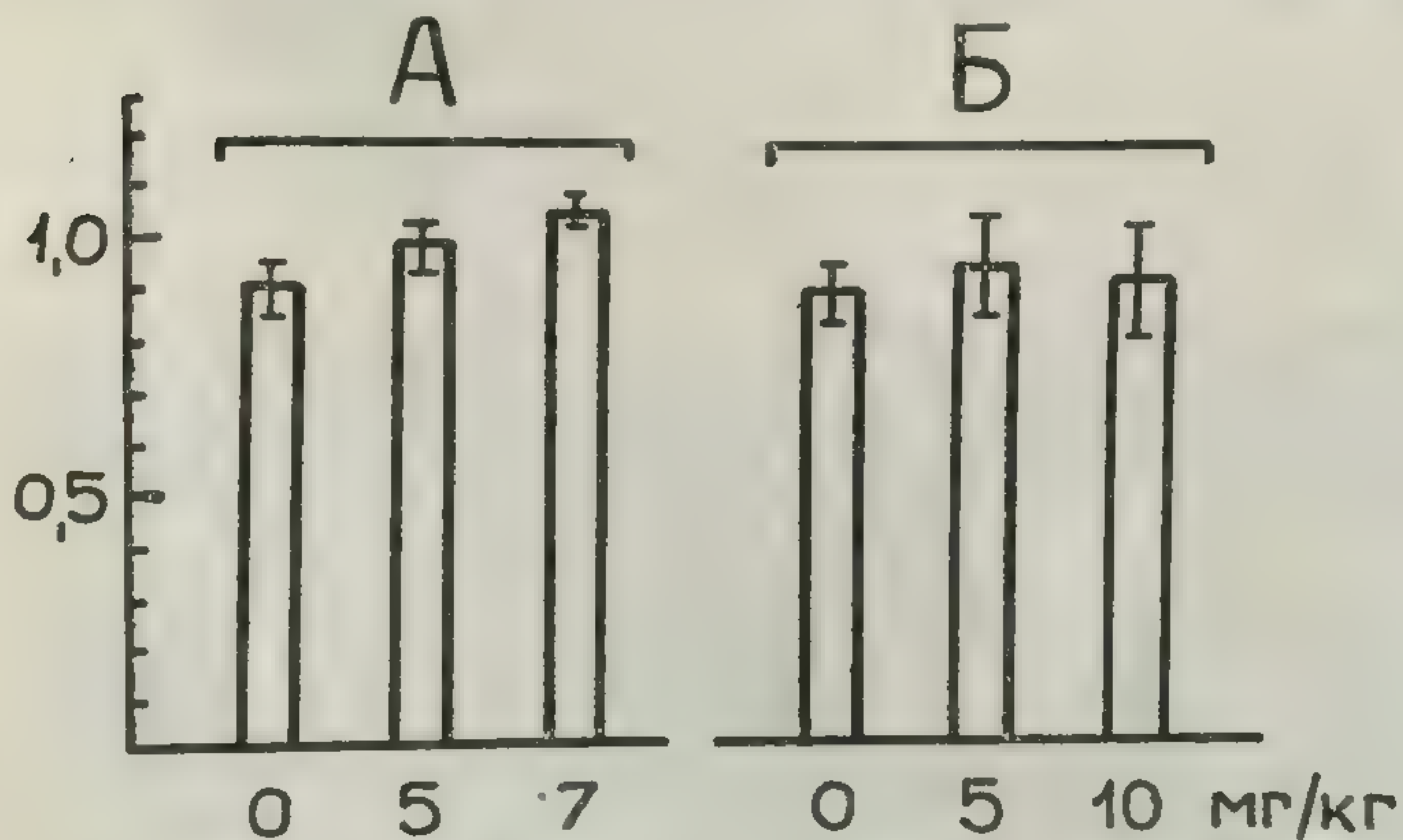


Рис. 9. Изменение порога „холодной“ атаки под действием метамизила (А) и элениума (Б). Обозначения как на рис. 8.

фрагмента реакции охоты после введения различных доз нембутала. В случае смешанного варианта реакции атаки, сопровождавшегося аффективной вокализацией (кот № 16), даже доза 10 мг/кг не изменила порога нападения, несмотря на явные нейротоксические симптомы действия большой дозы препарата.

В опытах с транквилизаторами элениумом и метамизилом выявилась резистентность реакции «охоты» к их действию. Метамизил блокировал нападение только в дозах порядка 7—8 мг/кг. При этом порог реакции увеличивался незначительно (рис. 9 А), и увеличение интенсивности ЭС вновь восстанавливало атаку. В диапазоне доз до 10 мг/кг элениум не подавлял реакцию «охоты» (рис. 9 Б).

В табл. 15 сопоставлены дозы исследованных психотропных средств, оказывавших влияние на аффективную и «холодную» атаку. Общее свойство в действии всех препаратов состоит в том, что дозы, подавляющие проявления «холодной» атаки, были примерно в два раза выше, чем дозы, блокирующие аффективную атаку.

Таблица 15
Дозы психодепрессантов (в мг/кг), оказывающие угнетающее действие на аффективную и «холодную» атаку

Тип реакции	Аминазин	Галоперидол	Нембутал	Элениум	Амизил, метамизил
Аффективная атака	3—4	2	2—3	Непостоянный эффект до 10	3—5
«Холодная» атака	5—8	4	5	Не угнетает до 10	7—8

Работы по изучению фармакологии холодной атаки единичны, но и в этих исследованиях отмечается различие в дозах, действующих на разные формы агрессии, вызванной ЭС подбугорья. Так, в опытах Бурова (1972) транквилизаторы (либрил и амизил) не влияли на нападение кошки на крысу, тогда как оказывали выраженное угнетающее действие на экспрессивные проявления реакции ярости. Галоперидол и аминазин блокировали нападение в дозах 3 мг/кг. Панксепп (1971 а, в), описавший оба типа атаки у крыс, отмечает их неодинаковую фармакологическую чувствительность: хлордиазепоксид устранял аффективную атаку, но снижал порог quiet-biting атаки, тогда как метамфетамин облегчал аффективную атаку и увеличивал порог «спокойной» атаки.

Рассмотренные физиологические и фармакологические данные, безусловно, могут анализироваться в различных аспектах. Представляет интерес сопоставление эффектов таких трех принципиально различных классов фармакологических соединений, как нейролептики, транквилизаторы и препараты общеугнетающего действия. Несомненно важным является выявление нейрохимических коррелятов действия исследованных соединений,

сравнение эффектов различных в клиническом отношении групп нейролептиков и т. п. Однако в рамках данной работы основной акцент делается на вопросе о том, каково же различие между «аффективной» и «холодной» атакой, имеют ли они общие или различные психофизиологические механизмы?

В последних работах (Буров, Жуков, 1973), выполненных на моделях агрессии с эмоциональным компонентом (ситуация «кошка — собака») и без него (ситуация «кошка — мышь»), с применением фармакологического анализа, проводится мысль о сродстве механизмов этих видов атаки. Как указывают авторы: «...эффекты изучаемых психотропных средств на реакцию нападения в двух различных по своей биологической значимости ситуациях являются почти идентичными. Этот факт, по-видимому, свидетельствует в пользу того, что агрессивная реакция (нападение кошки на мышь) и агрессивно-оборонительная реакция (нападение кошки на собаку) осуществляется посредством единого центрального реализующего механизма» (стр. 145). Однако ряд собственных данных заставляет нас считать, что рассматриваемые механизмы агрессии не аналогичны.

Если расценивать атаку как проявление агрессии, т. е. действий, направленных на причинение физического повреждения объекту нападения, то «холодная» атака (т. е. нападение без яркой экспрессивно-эмоциональной картины) может наблюдаться в лабораторных условиях у кошек в различных ситуациях: при «натуральных» реакциях «хищного» нападения на мышей, крыс, иногда лягушек, во время территориальных или конкурентных эксцессов в колонии животных (внутривидовая агрессия), при электрической стимуляции подбугорья с нападением на крысу и, сравнительно редко, на другую кошку. События атаки и позы в этих случаях, безусловно, различаются, однако всегда поведение характеризуется решительностью, энергичностью, мало выраженной эмоциональностью. «Аффективная» же атака является формой защитной реакции и всегда требует какого-то провоцирующего стимула.

Большой литературный материал по эффектам электрической стимуляции гипоталамуса, полученный на кошках и крысах, показывает, несмотря на противоречивость конкретных анатомических представлений, что топографическая локализация зон аффективной и холодной атаки различна. Опыты с «плавающими» электродами убедили нас в том, что практически все фрагменты аффективной и холодной атаки могут быть получены изолированно. В определенных условиях ЭС гипоталамуса вызывает только рычание или шипение, или пилоэрекцию, или все это в комплексе, но без нападения. Аналогичным образом, можно наблюдать подкрадывание, не завершающееся атакой, или подкрадывание с нападением на любой стимул-объект или, наконец, направленное подкрадывание и нападение с выбором определенной цели. Даже такие фрагменты, как кусание или

замахивание и удар лапой, выпускание когтей, которые входят в состав тех или иных форм поведения, завершающихся нападением, могут наблюдаться в отдельности у одного и того же животного при стимуляции отдельных точек по ходу трека движущегося электрода.

Почему же в одних случаях мы наблюдаем только отдельные фрагменты целостных реакций или даже координированные, но ненаправленные экспрессивные комплексы, тогда как в других — реакции носят полноценный характер? Удовлетворительный ответ на этот вопрос дает развиваемая в последние годы концепция об «эмоциональном состоянии» и «эмоциональном выражении» (Вальдман, 1971, 1972; Вальдман, Козловская, 1972, 1973 а). Очевидно, только соответствующее эмоциональное состояние может обеспечить согласованное и биологически целесообразное объединение фрагментов поведенческих реакций. Таким образом, полноценность и целесообразность реакций наблюдается только при условии одновременной активации субстрата эмоционального состояния.

Психофизиологические основы двух видов атаки неидентичны. Аффективное нападение является завершающей (и не всегда обязательной) фазой защитной реакции, в основе которой, видимо, лежит эмоциональное состояние ярости. Наши опыты показали, что для аффективной атаки необходимо определенное суммирование интенсивности центрального и экстероцептивного раздражений. И в естественных условиях для достижения полезной цели защитной реакции кошке не всегда требуется нападение — зачастую достаточно эффективной оказывается и «угроза». «Холодную» атаку в наших опытах можно расценивать как проявление вполне самостоятельной мотивационной реакции «охоты», хотя принципиально поведенческие фрагменты (позы, двигательные, кусание) этого вида атаки входят в комплексы пищедобывательных, сексуальных, конкурентных, территориальных и агрессивно-оборонительных форм поведения кошек.

Таким образом, рассматривая антиагрессивное действие фармакологических препаратов следует учитывать, в первую очередь, психофизиологическую основу эмоционального или мотивационного состояния, являющуюся первопричиной такой финальной фазы поведенческого акта, как атака. Нейролептики галоперидол и аминазин подавляют эмоциональное нападение, поскольку уменьшают эмоциональное состояние ярости. Это действие особенно интересно на фоне сохранения возбудимости и даже «высвобождения» эмоционально-выразительных координирующих механизмов. Препарат общеугнетающего действия нембутал не вызывал такой диссоциации, относительно параллельно подавляя все компоненты защитной реакции. II, наконец, элениум в больших дозах, вызывающих нейротоксические эффекты, не обладал стабильным антиагрессивным действием.

«Холодная» атака, несмотря на менее драматичное внешнее выражение, более резистентна к действию исследованных препаратов. Первичная мотивационная природа этой реакции, вероятно, имеет значение в различии двух видов атаки. На примере пищевых реакций известно, что мотивационный компонент весьма резистентен в отношении многих психотропных препаратов по сравнению с эмоциональными, подкрепляющими, оценочными проявлениями целенаправленного поведения (см. статьи Е. Б. Катковой, К. Г. Гельдыева и Н. А. Паткиной в настоящем сборнике).

Рассмотренный литературный и собственный материал представляет достаточное количество аргументов в пользу самостоятельности нервных механизмов аффективной и «холодной» атаки. Различие в топографии структур, стимуляция которых приводит к разным типам агрессии, специфические этологические характеристики реакций, ситуации, в которых они проявляются, и факторы, способствующие их возникновению, составляют психофизиологическую основу дифференцировки аффективной и «холодной» форм нападения. Неодинаковая фармакологическая чувствительность двух видов атаки также является важным доказательством их различия. Все эти факты важно учитывать в психофармакологических исследованиях, направленных на поиски способов лекарственного контроля агрессивности, поскольку формальная оценка агрессии только по нападению, без учета всех особенностей поведения, предшествующего атаке, может привести к искажениям в оценке результатов и неадекватным заключениям.

В дальнейшем изучении различных форм атаки и их дифференцировании, очевидно, весьма перспективно применение нейрофизиологических методов, в частности, выключения. Важные данные можно ожидать и при нейрохимическом анализе аффективной и «холодной» атаки с применением ферментных ингибиторов, предшественников и средств, модулирующих химическую передачу в мозгу. Существенное теоретическое значение, на наш взгляд, имеет экспериментальное решение вопроса о самостоятельности первичной агрессивной мотивации и ее связи с различными формами поведения.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЗООСОЦИАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

В. П. ПОШИВАЛОВ

Агрессивное поведение как форма социального взаимодействия конфликтного характера привлекает все большее внимание психологов, физиологов и фармакологов. Многосторонние и интенсивные исследования в этой области пока не привели к реальному решению проблемы как в отношении механизмов данного феномена, так и рациональной высокоспецифичной терапии. Существующий разрыв между фармакологической характеристикой психотропных средств и клиническими показаниями, видимо, отражает относительную несопоставимость психики человека и животных. Поэтому, очень немногие экспериментальные модели близки к отражению, даже в моносимптоматичном виде, психопатологических расстройств у человека. Экспериментальные модели агрессивного поведения в силу большей аффективной яркости более выгодно демонстрируют антипсихотические свойства препаратов, и полученные на животных результаты позволяют прогнозировать эффект в клинике. Клинические исследования подтверждают, что именно аффективная основа психопатологических синдромов является пока наиболее доступной целью терапии. Однако, как и у человека, агрессивное поведение у животных может иметь разнообразные запускающие механизмы и различную чувствительность к препаратам, в зависимости от характера экспериментальной ситуации.

В отечественной литературе сравнительно мало внимания уделялось изучению психологических факторов индукции агрессивного поведения в ситуации «социального» взаимодействия животных. Исходя из этого, целью настоящей работы было изучение профиля фармакологической активности препаратов из групп нейролептиков и наркотических анальгетиков на модели поведения, вызванного длительной изоляцией животных, а также изучение психофизиологических механизмов зоосоциального взаимодействия (в том числе агрессивного) с помощью элементов этологического анализа. Одним из аспектов этой работы была попытка продемонстрировать эффект фармакологических средств в зависимости от исходного эмоционально-мотивационного состояния животных, например, степени агрессивности или пассивности.

ИЗУЧЕНИЕ
У ЛАБОРАТОРНЫХ
ГРЫЗУНОВ (МЫШЕЙ)
объектом фармакологического
характера, так
психотропных свойств
животных используется
тестах, в том числе и
сивного поведения у
тест-моделей (табл. 1)

Экспериментальные

Тип 8-3

Болевое воздействие

Билатеральное разрушение

Фармакологическая индукция

мескалин

2-(2,6-дихлорфенил)-

метизидин

дигидроксифенил

апоморфин

кофеин

Индукция состояния
фина после длительной
изоляции

Внутричерепная эпилепсия

Мурицидный тест

Психологические тесты

В настоящее время в
исследованиях «антиагрес-

сивного поведения» в
характера влечет не только

Большинство исследований

в области агрессивного поведения

ИЗУЧЕНИЕ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНОВ И ЕГО ОЦЕНКА

Грызуны (мыши, крысы, кролики) являются традиционным объектом фармакологических исследований как экспериментального характера, так и промышленного скрининга. Для оценки психотропных свойств различных групп препаратов этот отряд животных используется в самых разнообразных поведенческих тестах, в том числе и агрессивных. Для анализа и оценки агрессивного поведения у грызунов используется обширный набор тест-моделей (табл. 1).

Таблица 1

Экспериментальные способы получения агрессивного поведения у животных

Тип воздействия	Авторы
Болевое воздействие	Тедеш и соавт., 1959
Билатеральное разрушение септальной области	Брейди, Наута, 1953
Фармакологическая индукция:	
мескалин	Хейли, 1957
2 — (2,6-дихлорфениламино) — 2-имидазолин	Морпурго, 1968
мезоргиндин	Подвалова и соавт., 1969
дигидроксифенилаланин	Клетцкин, 1968
апоморфин	Сено, 1970
кофеин	Шапошников, Пошивалов, 1973 (наст. сборник)
Индукция состояния „лишения“ (отмена морфина после длительного введения в больших дозах)	Бошка и соавт., 1966; Тор и соавт., 1970
Внутри мозговая электростимуляция	Кинг, Хебел, 1968; Верне, Карли, 1969
Мурицидный тест	София, 1969
Психологические способы (изоляция и др.)	Йен и соавт., 1958

В настоящее время является очевидным, что результат применения «антиагрессивных» фармакологических средств зависит не только от использования определенного вида животных, характера введения препарата (острое или хроническое), но также от особенностей тест-модели.

Большой литературный материал показывает, что перечисленные в таблице тест-модели неравноценны для фармакологической оценки препаратов, хотя и отвечают формальному

определению агрессии как формы поведения, связанной с нанесением вредящего воздействия другому организму или неодушевленному объекту. При одинаковом внешнем выражении реакции в указанных моделях запускаящие поведение стимулы различны, и это, видимо, является основной причиной различной антиагрессивной эффективности препаратов. Именно поэтому не существует корреляции между агрессивным поведением, вызванным апоморфином, электрической стимуляцией, поведением «*tueur de souris*» (убийства мышей) (Сено, 1970).

Для правильной интерпретации результатов в рамках терминологии «агрессивного поведения» необходимо различать поведение, включающее «чистую атаку» и защитное поведение. Агрессия, обусловленная внешним болевым воздействием, имеет в своей основе защитный компонент — это агрессивно-оборонительное поведение, которое, несомненно, имеет собственный нейрохимический механизм. По чувствительности к психотропным средствам это поведение, безусловно, должно отличаться от поведения «чистой атаки», которое наблюдается у спонтанно злобных животных. Однако для фармакологического анализа животных со спонтанной (естественной) агрессивностью используются довольно редко, т. к. такого типа поведение не всегда репродуцируется. В этом отношении метод внутримозговой электростимуляции имеет существенные технические преимущества — позволяет получить легко воспроизводимые, без явлений привыкания, направленные агрессивные реакции, как типа «чистой атаки», так и «защиты» (Козловская, Вальдман, 1963; Алликметс и соавт., 1967; Звартау, 1969). Однако следует учитывать, что при электростимуляции отдельных «точек» мозга можно получить различные фрагменты эмоционального выражения поведения, вне связи со сдвигом эмоционального состояния. Этот метод используется на грызунах (крысы) для провокации межвидовой агрессии (Кинг, Хебел, 1968; Верне, Карли, 1969).

Методы, использующие разрушение специфических областей мозга для индукции агрессивного поведения, занимают одно из ведущих мест по частоте применения. Наиболее часто используется разрушение перегородки у крыс. Этот метод вызывает сомнения в отношении его удобства и одинаковой эффективности использования внутри отряда грызунов. Так, Слотник и МакМаллен (1972) убедительно продемонстрировали, что для септальных мышей характерно возрастание эмоциональности и агрессивности только в постоперационном периоде, но животные не демонстрируют драк при тестировании на внутривидовую агрессивность, причем преоперативный опыт «побед» не улучшает дефицита в агрессивном поведении. Эти результаты прямо противоположны тем, которые были получены на крысах и хомяках. Различия между крысами, хомяками и мышами в постоперационной эмоциональности и внутривидовой агрессивности,

выявленные в данном тесте, могут представлять видоспецифичный эффект разрушения на проявления в поведении у мышей. Этот метод может использоваться для усиления агрессивных реакций, полученных другими методами. Эмпирическая поддержка этого положения представлена в работах (Ахмад, Харвей, 1968; Бланшар, Бланшар, 1968; Эйхельман, 1971), авторы которых показали возрастание атак в болевых тестах у септальных крыс.

Достаточно загадочными сейчас выглядят фармакологические методы получения агрессивности у ранее неагрессивных животных. Это одно из наиболее перспективных направлений в исследовании агрессивного поведения. В настоящее время известно сравнительно мало средств, обладающих способностью вызывать агрессию, тогда как значительная масса препаратов способна усиливать ранее существовавшую. Фазность и относительная несопоставимость этого вида агрессивности с другими существенно затрудняют однозначное толкование генеза подобных состояний. Позитивной стороной этого метода является возможность нейрохимического анализа антагонистических влияний различных нейротропных средств на агрессивное поведение.

Таким образом, использование большинства представленных тест-моделей связано либо со значительными хирургическими повреждениями мозга, либо с введением электродов, либо с химическим воздействием (иногда токсического характера), то есть с искусственными повреждающими воздействиями. Более адекватными методами, лишенными недостатков физического или химического вторжения в мозг, являются психологические методы индукции агрессии. Среди психологических методов получения агрессии у грызунов используются: оперантные ситуации, включающие «фрустрацию», конкуренцию за пищу и воду, за «социальное» положение, воспроизведение и т. п.

Хорошо известен факт, что «социальная» изоляция может вызывать у многих видов животных заметную тенденцию к возникновению внутривидового агрессивного поведения. Поведение грызунов в подобных условиях описано в ранних работах Олли (1942), Скотта (1946), Сьюарда (1945). Определенные условия для возникновения агрессивности у мышей показаны Йен и соавт. (1959). Агрессивное поведение подобного типа можно получить также у кроликов (Вольф, Хакстхаузен, 1960). Для индукции агрессивного поведения техника изоляции имеет существенные преимущества: с животными не производится каких-либо манипуляций (полученная реакция является «чисто» психологической), поведенческие изменения репродуцируются достаточно длительное время, побочные реакции, связанные с моторным дефицитом, хорошо заметны.

После длительной изоляции поведение изолированной мыши (figther, resident) по отношению к помещенной в камеру посторонней (intruder, opponent) приобретает определенные

кормежка), видимо, представляет так называемое «смещение активности», то есть активность, которая возникает в ситуациях, когда животное находится под влиянием сильных противоречивых мотиваций. Эта деятельность животного, совершающаяся вне необходимых условий, не приносит полезных результатов, но «дает выход энергии, не нашедшей применения». Цикл поведения «резидента» может повторяться по схеме (Кроукрофт, 1966), представленной на рис. 11.



Рис. 11. Диаграмма возможной последовательности действий у «резидента» после вторжения посторонней мыши

Таким образом, в естественных условиях агрессивное поведение является определенной частью в структуре «социального» поведения животных и тесно взаимодействует с другими видами поведения: половым, исследовательским и др., что позволило (Ченс, Силвермен, 1964) объединить подчинение, исследование, агрессию и половое поведение в условную структуру SIAM (submission, investigation, aggression, mating), на которой базируется «социальное» поведение грызунов. Дефект в каком-либо звене «социальной» структуры оказывает определенное влияние на конечный поведенческий акт животного. В указанной структуре всего описано от 30 до 40 элементов или поз, показана возможность регистрации эффекта фармакологических веществ на

каждый индивидуальный элемент структуры или на комплекс элементов (например, агрессивность). Типичные агрессивные и защитные позы у основных групп лабораторных грызунов, описанные Грантом и Макинтошем (1963), показаны на рис. 12.

В лабораторных условиях под влиянием изоляции у мышей развивается агрессивное поведение, которое может достигать высокой степени интенсивности и доминировать над другими проявлениями зоосоциального поведения. Качественная характеристика такого поведения имеет широкие вариации в оценке

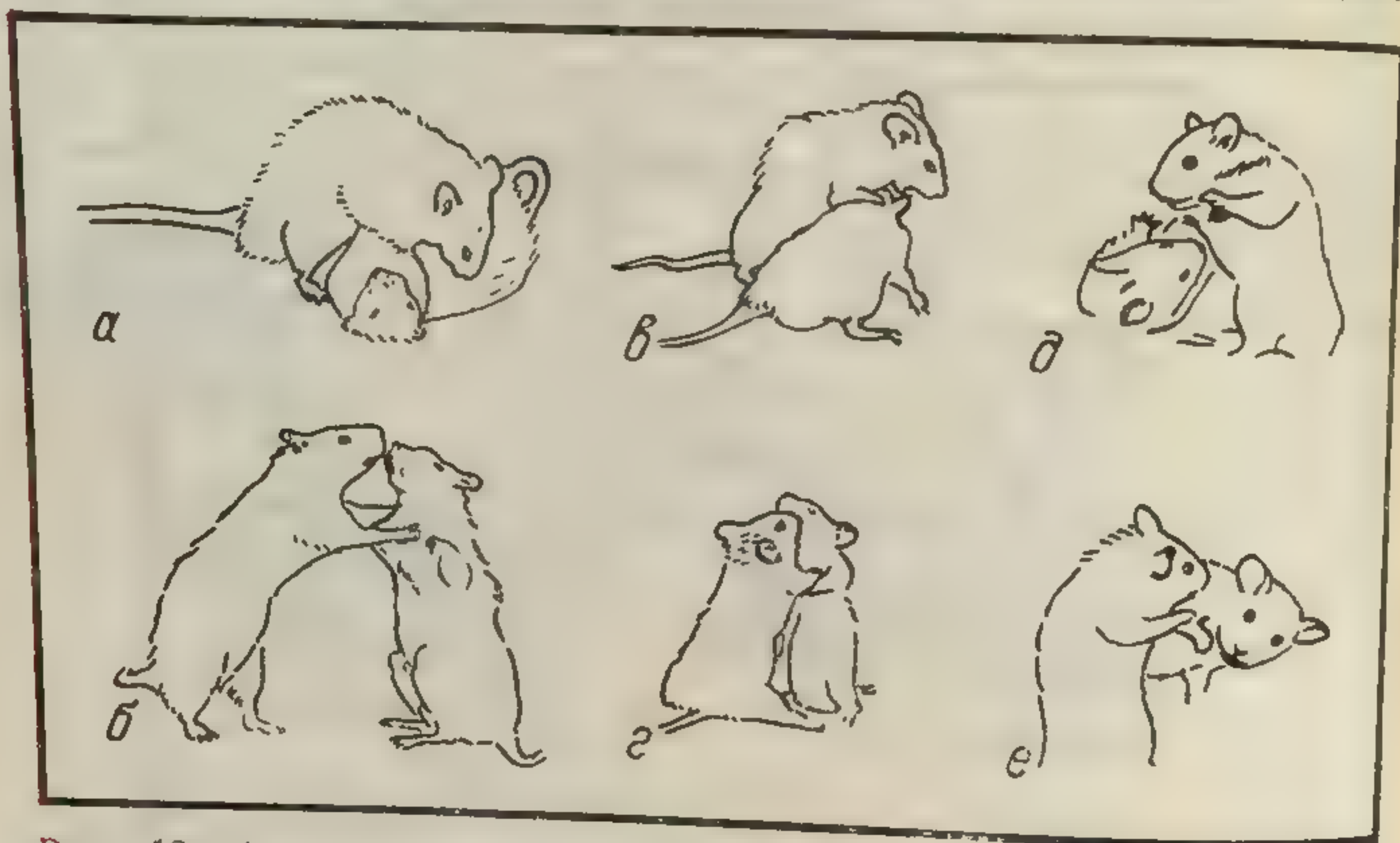


Рис. 12. Агрессивные (вверху) и защитные (внизу) позы у грызунов: крысы (а, б), мыши (в, г), хомяки (д, е)

у разных авторов. Для фармакологического анализа многие авторы пользовались элементарным методом оценки: просто изменяли процент животных из использованного числа, недлительно демонстрировавших синдром агрессивности, и вычисляли среднюю эффективную дозу (ЕД 50). Другие использовали упрощенные способы, учитывая один произвольно выбранный параметр поведения: общее время драки (Кнайт и соавт., 1963; Салюстиано и соавт., 1966), задержку перед первой атакой (Пено, Бенсон, 1965; Пено, 1966; Вельтман и соавт., 1967), задержку перед подчинением «submision» (Кнайт и соавт., 1963). Однако удивительно мало фармакологических работ, использующих комплексный этологический анализ, близкий к тому, который был предложен Грантом, Макинтошем (1963) и Силверменом (1965). Подробная система оценки агрессивного поведения у мышей в фармакологических опытах эффективно используется Шарпантье (1969) — регистрируется 13 параметров, сгруппированных в следующие четыре раздела: исследование, вегетативные проявления, агрессивность, пассивность. Кршиак, Стейнберг

(1969) использовали подробную отдельную оценку «индивидуальных» и «социальных» действий для анализа эффекта препаратов в опытах на мышах. Достоинством подобных методов оценки является то, что агрессивное поведение рассматривается не изолированно, а в комплексе с другими видами поведения.

УСЛОВИЯ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЕ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ИЗОЛЯЦИИ

Отсутствие опыта отечественных исследований в области агрессивного поведения мышей, вызванного изоляцией, делает необходимым краткий обзор литературных данных, касающихся условий возникновения этого вида поведения. Комплексное взаимодействие различных факторов: окружающей среды, конституциональных, психосоциальных и физиологических — определяет возникновение этого явления.

1. Существенное значение для развития агрессивности имеют качества окружающей среды. Многими исследователями было показано, что в условиях повышенной температуры мыши имеют тенденцию нападать менее энергично и драка обычно протекает вяло. Повышенная влажность и освещенность тоже оказывают тормозящее влияние на развитие агрессивности (Гинзбург, Олли, 1942), и, возможно, как следствие этого, драка у мышей труднее вызывается в летние месяцы (всего у 40% изолированных мышей), несколько лучше зимой (у 75% мышей), еще лучше осенью (у 82%) и весной (у 84% мышей) (Да Ванзо и соавт., 1966).

2. Агрессивность достигает большей интенсивности в более короткий срок при содержании животных в клетках малого размера, и эффект изоляции снижается, когда размер камеры больше (Шарпантье, 1969).

3. Качественные характеристики поведения партнера (агрессивный, нейтральный, пассивный, активный, вялый) имеют существенное значение. Многие исследователи показывают, что драка наиболее интенсивна, когда обе мыши агрессивны, так как неагрессивный партнер стремится нейтрализовать нападающего уклонением, побегом, позой и поэтому драка имеет тенденцию к затуханию (Валзелли, 1969). В большом объеме проводилось изучение видов поведения «оппонента», которые благоприятствовали активации агрессивного поведения (Лагерспетс, 1964). Опыты с использованием макета показали, что само по себе движение цели (target) необходимо для появления агрессии и увеличения ее интенсивности, причем маятникообразные движения вызывают менее интенсивные реакции, чем вращательные (Лагерспетс, Меттала, 1965). Имобильность партнера увеличивает порог для атаки (Меттала-Портин, 1966). Неоднократно высказывалась мысль, что поведение партнеров в драке взаимно обусловлено и что мышь может изменить поведение,

если его изменяет партнер (Шарпантье, 1969). Это говорит о том, что поведение изолированных мышей не жестко фиксировано определенным стереотипом, а может меняться в зависимости от ситуации.

4. Не вызывает сомнения факт, что различные линии мышей значительно варьируют по их способности к развитию агрессивного поведения (Скотт, 1942; Да Ванзо и соавт., 1965; Валзелли, 1967). Из цветных линий в аспекте спонтанной агрессии линия *C57BL* — наиболее агрессивная по сравнению с белыми линиями и дает больший процент бойцов после изоляции. Однако у белых линий в условиях изоляции может развиваться агрессивность, не уступающая по качественным характеристикам линиям со «спонтанной» агрессивностью (Валзелли, 1969; Банердже, 1971).

5. Самки малочувствительны к изоляции у всех линий (Валзелли, 1969). Самцы обычно более агрессивны. Это подтверждается наблюдениями за поведением животных в естественной среде. Самка не проявляет активного агрессивного поведения, за исключением периода вынашивания и родов, когда ее поведение мотивировано стремлением защитить детенышей. Кормящая самка наиболее агрессивна: она яростно атакует любую приближающуюся к детенышам мышь без предварительного обнюхивания ее.

6. В естественной среде агрессивность наблюдается у «мышей-резидентов» любого возраста, но для молодых особенно заметную роль играет фактор местонахождения: мышата кидаются на входящую в их гнездо взрослую незнакомую мышь и могут заставить ее отступить, однако вне гнезда они убегают от чужаков. В лабораторных условиях также показаны различия между взрослыми и молодыми животными (Лагерспетс, 1969): у взрослых животных уровень агрессивности более стабилен, тогда как у молодых он более вариабелен. Молодые животные значительно агрессивнее встречают макет-цель, чем живого партнера, тогда как взрослые демонстрируют агрессивные реакции эквивалентной частоты в обеих ситуациях. Это различие, видимо, обусловлено разной степенью зрелости мозга.

7. Запах имеет ведущее значение при общении грызунов. Сигнализация, разметка территории, идентификация «общественного» статуса, опознавание сородичей осуществляются у мышей (и многих млекопитающих) по запаху (Микитович, 1972). Внутри мышинной «семьи» узнавание по запаху зависит либо от того, что каждый член «семьи» знает и помнит запахи всех остальных, либо от того, что им всем присущ какой-то общий запах. Запах, видимо, играет роль определенной конвенции, предупреждающей конфликт или способствующей ему. Эксперименты показывают, что если изоляционная камера дезодорирована, мыши проявляют внешнюю агрессивность (пило-

эрекция, поза), но драка не происходит или происходит редко (Валзелли, 1969).

8. На значение четкого различия объекта атаки косвенно указывают работы Янсена и соавт. (1960) и Да Ванзо и соавт. (1965). Авторы показали, что антихолинергические средства блокируют агрессивное поведение, причем появление или торможение поведения ассоциируются с мидриатическими свойствами веществ.

Перечисленные факторы возникновения агрессивного поведения после изоляции имеют существенное значение для определения методологических возможностей сделать мышей агрессивными, а также дают возможность предопределить конкретные паттерны поведения мышей при определенных условиях опыта, что чрезвычайно важно для фармакологических исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИЗОЛЯЦИИ

Необходимой предпосылкой фармакологических опытов было выяснение стабильности и воспроизводимости поведенческих эффектов изоляции. Опыты с длительной изоляцией в индивидуальных камерах размером $10 \times 12 \times 20$ см были проведены на мышах двух линий *C57BL* и *ДВА₁* с оценкой изменений в общем и агрессивном поведении, а также зоосоциальном взаимодействии неагрессивного характера.

Изменения в общем поведении. После однедельной изоляции не отмечалось каких-либо существенных изменений в поведении животных. Начиная со второй недели наблюдалось увеличение общей реактивности мышей по отношению к внешним стимулам: звуковым, тактильным, приближению противника и т. п. Легкое прикосновение к затылку животного вызывало характерное «встряхивание» головой (*head-shake response* — Келлер, Умбрейт, 1956). Мыши становились тревожными и гиперкинетичными, в поведении часто демонстрировали амбивалентные и, довольно редко, открытые агрессивные позы и движения. Исследование «резидентом интродера» — общее и гениталий — имело незначительные колебания по абсолютной величине показателей. Однако с увеличением срока изоляции уровень общего исследования партнера снижался и достигал минимальных величин, когда агрессивные проявления становились наиболее ярко выраженными. Такие вегетативные проявления, как пилоэрекция, проявляются со второй недели изоляции и стабильно сохраняются в течение длительного времени. Вибрация хвостом достигает максимума по количественным показателям к 3—5-й неделе и затем стабилизируется.

Изменения в агрессивном поведении. Все животные (90 мышей) по характеру поведенческих проявлений

и степени агрессивности были разделены на три группы, характеристика которых представлена в табл. 2.

Таблица 2

Классификация групп животных по степени агрессивности		
Группы животных	Обозначения групп и количественные соотношения (в %)	Общая характеристика поведения
I	Высокоагрессивные 16%	Предварительное исследование партнера отсутствует. Мгновенная атака, удары передними лапами, укусы с повреждением кожи. Преследование противника с атаками продолжается весь период контакта
II	Агрессивные 22%	Предварительное энергичное обнюхивание, груминг, преследование. Позы готовности к драке. Вибрация хвостом. Периодические атаки с ударами и укусами. Атаки часто провоцируются перемещениями партнера
III	Неагрессивные 62%	В поведении преобладает обнюхивание партнера, преследование, груминг. Без дополнительной провокации атаки с укусами и позы готовности к драке отсутствуют

Первые признаки агрессивности могут проявляться у отдельных животных после суточной и двухсуточной изоляции, однако большинство мышей демонстрирует выраженную агрессивность

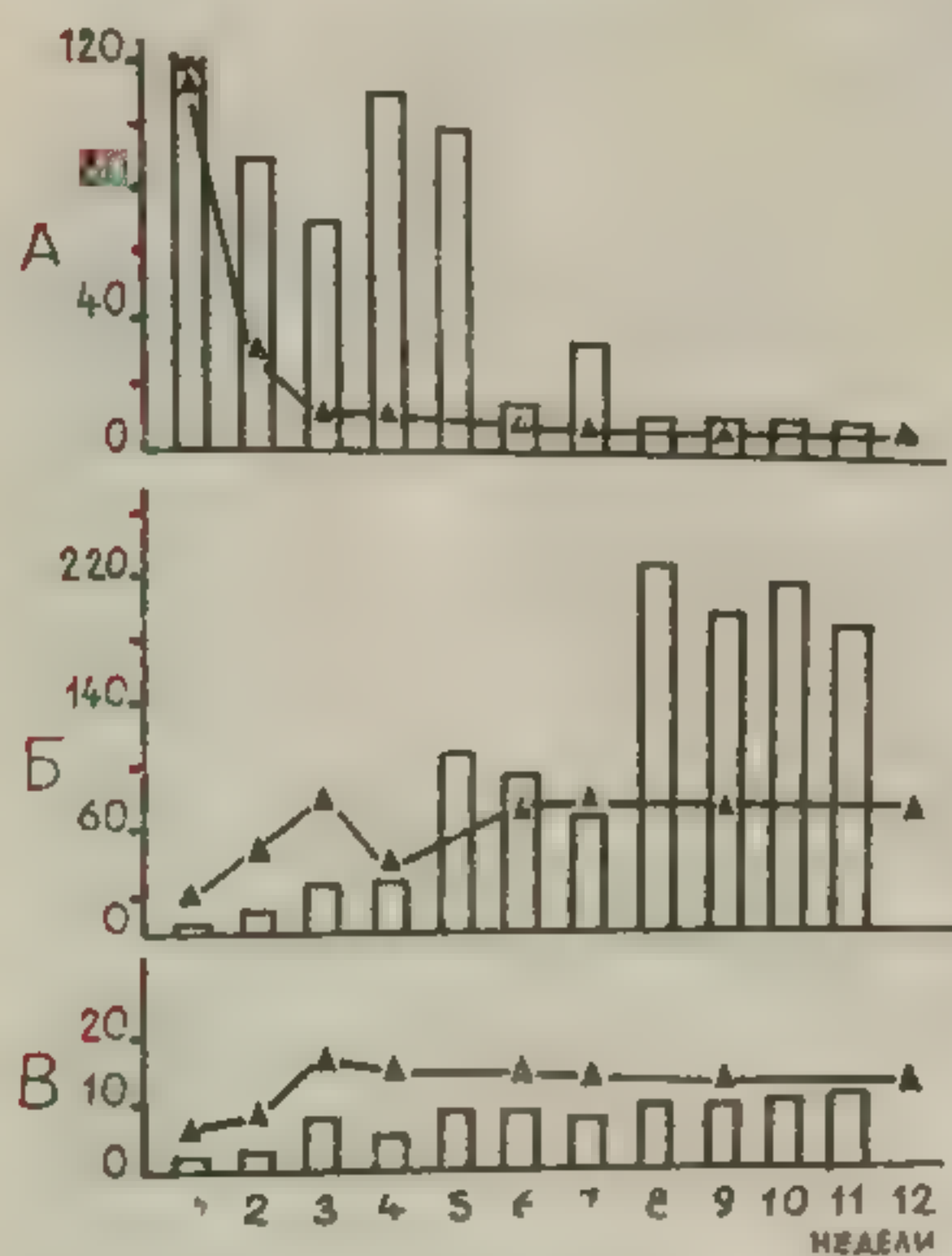


Рис. 13. Динамика изменения агрессивного поведения у двух линий мышей после изоляции

По оси ординат: А — величина латентного периода первой атаки (в сек), Б — кумулятивные числа атак, В — кумулятивные числа циклов атак. По оси абсцисс: срок изоляции в неделях. Столбики — мыши линии 17BL, треугольники — мыши линии DBA.

к 3—4-й неделе изоляции. По показателю кумулятивного числа атак высокий уровень агрессивности достигается к 5-й неделе и устанавливается на стабильном уровне к 8-й неделе (рис. 13, Б).

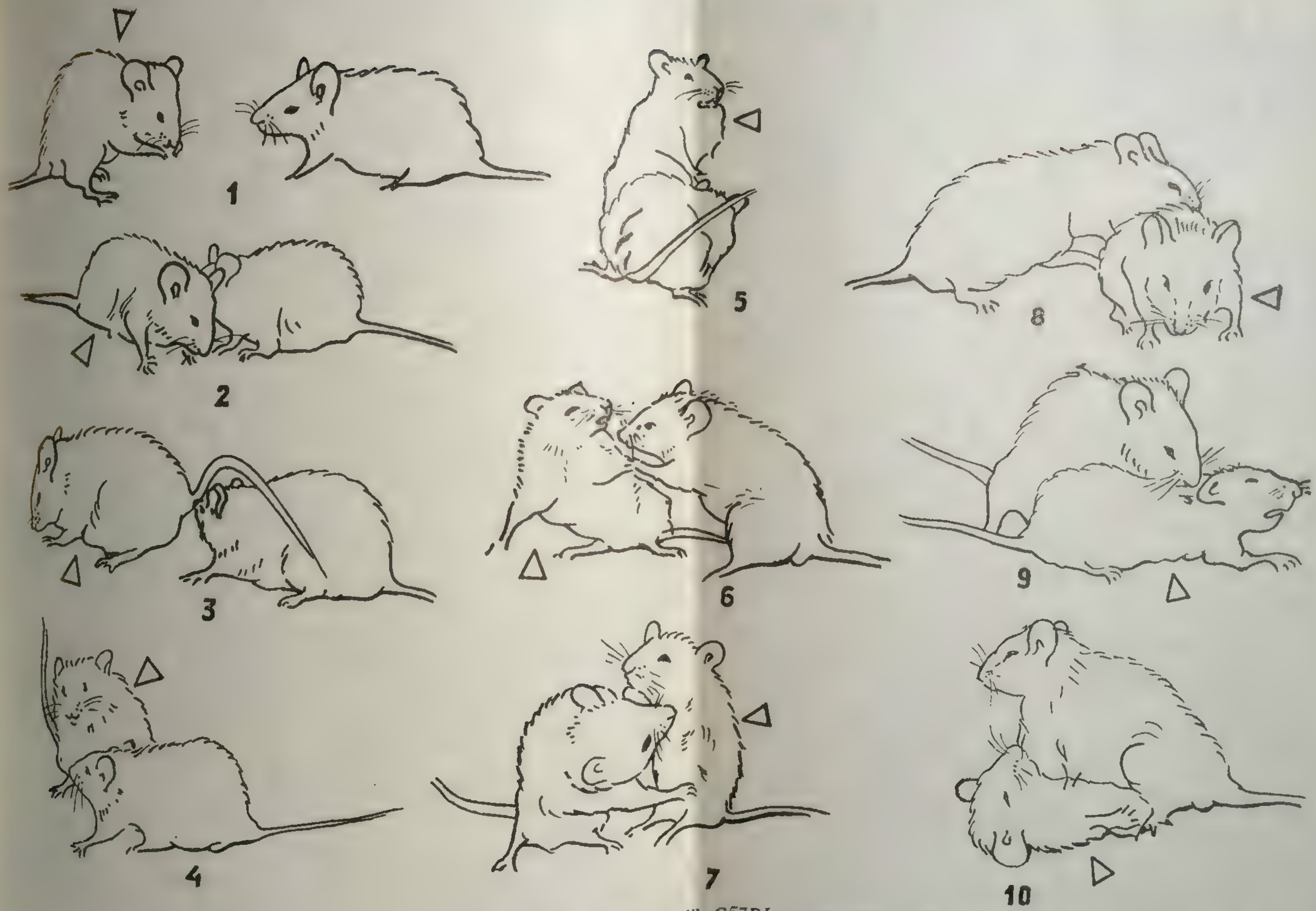


Рис. 14. Поведение мышей линии C57BL после изоляции

Начальная фаза: 1 — приближение, 2 — циркуляция, 3 — исследование. Активная фаза: 4-7 — атака, 5 и 7 «резидент» в агрессивной позе «инт-рудер» (отмечен стрелкой) в защитной вертикальной позе, 6 — «интрудер» в защитной боковой позе, 8 — преследование «интрудера» «резиден-том». Конечная фаза: 9 — агрессивный груминг, «интрудер» в позе «сжеживание», 10 — «резидент» в агрессивной позе, «интрудер» в позе полного подчинения

Как видно из графика (рис. 13, А), величины латентного периода первой атаки имеют широкие межлинейные колебания по скорости стабилизации. У высокоагрессивных мышей обеих линий после 6-й недели изоляции латентный период 1-й атаки стабилен и составляет 5—10 сек. Относительно устойчивым показателем агрессивного поведения является цикл атак. Один цикл включает атаки с ударами и укусами, длящиеся до первого перерыва, который возникает спонтанно или в результате поведения избегания у «интродера». Число укусов и ударов за один цикл зависит от уровня агрессивности. У высокоагрессивных мышей это число достигает 18—20. Число циклов атак стабилизируется к 3—4-й неделе (рис. 13, В). Груминг, отражающий процессы доминирования у грызунов, достигает стабильного уровня по кумулятивному числу движений к 4—5-й неделе изоляции. Поведение агрессивных мышей в интервалах времени наблюдения имеет фазный характер. В качестве примера основные фазы поведения представлены на калькированном с оригинальных фотографий рисунке 14.

Изменения в зоосоциальном взаимодействии. Мыши, не проявлявшие агрессии к «интродеру» спонтанно (III группа), но поведение которых носило черты доминирования (преследование партнера, обнюхивание, груминг), тестировались по расширенной программе (10 мин). В первый пятиминутный интервал регистрировалось элементарное зоосоциальное взаимодействие (исследовательское, половое) и индивидуальное поведение в контакте и вне контакта с партнером (движения умывания, чистка и т. п.). Во второй интервал (каждую минуту в течение 15 сек) производилась провокация: тактильное воздействие посторонним предметом и искусственное воздействие партнером («интродер» подносился коридангом к «резиденту»). Реакция на провоцирующие воздействия послужила основой для деления данной группы животных на два типа: латентно-агрессивных и латентно-пассивных (табл. 3).

Таблица 3

Разделение неагрессивной группы мышей (III) на типы, в зависимости от реакции на провоцирующий стимул

Латентно-агрессивные (III ЛА)	Латентно-пассивные (III ЛП)
Общая характеристика поведения мышей после провокации	
Направленная атака на провоцирующий объект после внезапного тактильного воздействия	На повторяющиеся воздействия тактильного характера оборонительная реакция в виде:
Последующая атака партнера с ударами и укусами вне зависимости от характера провоцирующего объекта (кориданг или живой партнер)	а) „замирания“ на месте б) побега в) резких прыжков

В группе неагрессивных животных уровень общего исследования партнера несколько выше по абсолютной величине, чем у высокоагрессивных, причем общее исследование имеет большую тенденцию к понижению, чем исследование гениталий. Снижение общего уровня исследования партнера с течением времени изоляции у неагрессивных (III группа) животных зеркально отражает увеличение поведения груминга, подобно тому как у агрессивных животных уменьшение исследования отражает увеличение агрессивности (рис. 15).

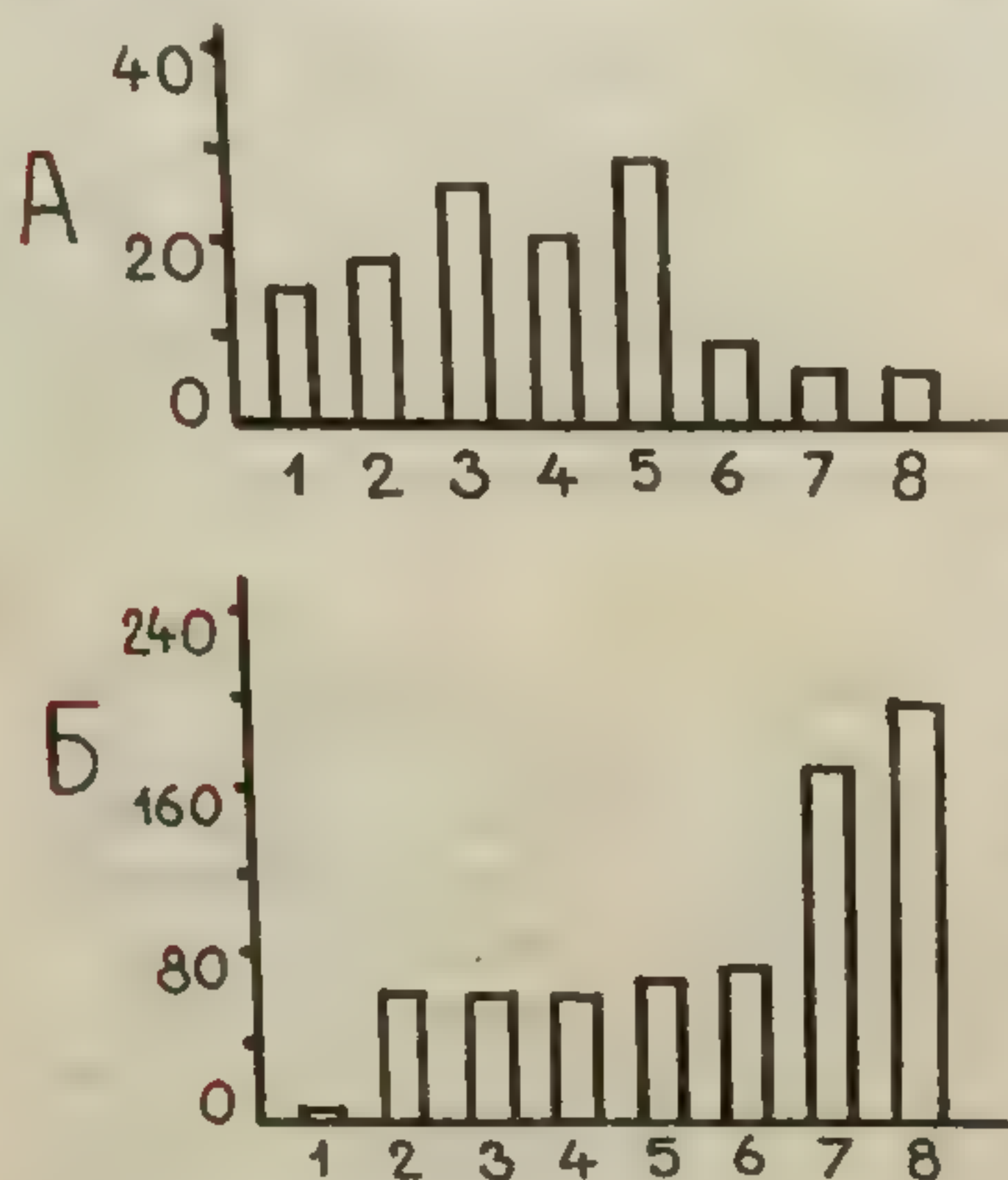


Рис. 15. Динамика изменения отдельных компонентов зоосоциального взаимодействия у неагрессивной группы мышей (III группа)

По оси ординат: А — кумулятивные числа актов «общего» исследования партнера; Б — кумулятивные числа актов груминга. По оси абсцисс: срок изоляции в неделях

Под влиянием длительной социальной изоляции усиливается стремление изолированного животного к контакту с «интродером». Общее время, проведенное животными во взаимодействии, после 6-недельной изоляции увеличивается по сравнению с исходными показателями. Существенное значение для максимального проявления зоосоциальной активности имеют индивидуальные качества группы животных. Так, например, латентно-пассивные (при провокации) животные были менее инициативными в исследовании партнера.

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЗООСОЦИАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Пути развития агрессивного поведения, его количественные и качественные аспекты, взаимоотношения с другими видами поведения представляют существенный интерес для фармакологического анализа. Как показывают собственные и литературные данные, развитие агрессивного поведения у мышей в усло-

иссле...
ине, ч...
ет б...
енитал...
течен...
тных з...
бно то...
ия отр...

виях изоляции — это процесс, имеющий прямую временную зависимость. Возрастание агрессивных паттернов поведения прогрессирует в зависимости от периода изоляции. Для объяснения агрессии, вызванной изоляцией в лабораторных условиях, часто используется концепция территориальности, согласно которой животное отстаивает в драке свое жизненное пространство, чем и определяется его уровень взаимодействия с другими животными при нарушении границ обитаемой территории.

В ранних работах Урих (1938, 1940) было впервые показано, что исход драки между мышами зависит от того, на чьей территории она происходит. Одна и та же мышь могла побеждать на своей территории и оказывалась побежденной в клетке своего противника. Поведение высокоагрессивных мышей после нескольких экспозиций приобретает элементы автоматизма — отсутствие предварительного обнюхивания или каких-либо других видов подготовки к атаке, короткий латентный период, высокая частота атак с практически ничтожным тормозным эффектом от встречного поведения подчинения у «интродера». Можно полагать, что такой тип поведения подчиняется закону оперантного подкрепления (Скиннер, 1938), который устанавливает, что вероятность ответа (агрессия) будет возрастать, если ответ имеет своим результатом благоприятное последствие (поддержка территориальных привилегий). Дополнительной поддержкой этого положения могут служить эксперименты Гинзбурга и Олли (1942), которые показали, что агрессивное поведение мышей в подобных условиях может изменяться под влиянием опыта прошлых драк. А именно — число побед в драке увеличивает агрессивность, а число поражений (в ситуациях с более агрессивным партнером) снижает её. В этом случае «подкреплением» может служить не только «поддержание территориальных привилегий», но и сама «успешная атака».

Агрессивное нападение на партнера может служить в качестве подкрепления и в других ситуациях. Так, Теллеген и Хорн (1972) продемонстрировали подкрепляющую роль агрессии при обучении мышей в Т-образном лабиринте, а Ван Хемел (1972) на «крысах-убийцах» показал, что оперантная реакция нажатия на рычаг может подкрепляться возможностью нападения на мышь. Авторы предполагают, что уровень внутривидовой агрессивной мотивации приближается у грызунов к уровню пищевой мотивации.

Несмотря на видимую логичность, невозможно объяснить все многообразие явлений в поведении, вызванном изоляцией, только одной аппликацией оперантного закона, так как при одинаковых сроках и условиях содержания агрессия не возникает у определенного процента животных даже при очень длительной изоляции. Тонические сдвиги в изменении уровня агрессивной мотивации могут объясняться также повышением общей

возбудимости животных (повышение исходного уровня arousal), которая, возможно, вызывается сенсорным дефицитом.

Указанное распределение животных по группам возможно отражает разную скорость нарастания тонических процессов формирования агрессивного поведения, в которой может проявляться индивидуальность типов возбудимости у больших групп мышей внутри одной линии. Видимо, индивидуальные различия играют существенную роль во влиянии зоосоциальной изоляции на повышение уровня агрессивной мотивации у животных. Можно предположить, что пороговым стимулом к атаке у животных с высоким уровнем агрессивной мотивации является запах и вид партнера, со средним уровнем — тактильное воздействие, частое перемещение партнера, с низким уровнем — мощное физическое воздействие (толчки, удары).

Особый интерес представляет спонтанно неагрессивная группа животных (группа III), наиболее устойчивая к развитию агрессивного состояния под влиянием зоосоциальной изоляции. Особенности поведения представителей этой группы — обычное элементарное взаимодействие, усиленное «социальной» депривацией, и мощная атака только при провокации со стороны партнера говорят о том, что поведение животных, обусловленное изоляцией, пластично, а ситуационные влияния могут иметь иногда ведущее значение в формировании законченного поведенческого акта. Зоосоциальное доминирование у спонтанно неагрессивных животных часто проявляется в груминге. Шпигель и соавт. (1972), изучавшие взаимоотношение груминга и социального доминирования (при конкуренции за воду) в сообществе крыс, считают, что существует потребность в груминге, которая относительно независима от таких мотиваций, как голод и жажда, и которая может служить индикатором «общественного ранга». Груминг производился в большинстве случаев особями, которые доминировали в сообществе (как и у мышей в условиях изоляции). По мнению авторов, большинство конфликтов у крыс возникает из-за невозможности доминирующей особи осуществить груминг подчиненному животному. Можно предположить подобный механизм конфликтов и у мышей.

Таким образом, агрессивное поведение в условиях «социального» взаимодействия конфликтного характера представляет сложноинтегрированный процесс, базирующийся на многокомпонентном физиологическом субстрате. Реализация агрессивного поведения зависит от комплекса факторов — изменения среды (изоляции), ситуационных факторов (введение провоцирующего объекта), физиологического (повышение общего уровня возбудимости) и психологического (территориальный и социальный антагонизм) состояний животного. Указанные положения имеют существенное значение для оценки фармакологического эффекта препаратов, так как эта оценка во многом зависит от использования адекватного «запускающего» поведение

стимула, соответствующей ситуации, в которой этот стимул используется, и способности животного воспринять и интерпретировать представленный ситуационный комплекс.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОВЕДЕНИЯ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ИЗОЛЯЦИИ

Более двух десятилетий назад были проведены первые работы, показавшие, что эффект психотропных средств может изменяться у людей условиями общения, однако систематические фармакологические исследования на животных в «социальной» ситуации до сих пор представляют незначительный объем исследований по сравнению с изучением отдельно взятого организма. Литературные и собственные данные показывают, что предварительная зоосоциальная изоляция оказывает стимулирующий эффект на элементарное биологическое взаимодействие у грызунов и что тонкие изменения этого взаимодействия можно использовать в качестве модели для исследования направленности эффекта психотропных средств на различные психофизиологические структуры в системе поведения животных. Основой подобного элементарного взаимодействия, видимо, является поддержание на определенном уровне баланса двух систем поведения, имеющих различную нейрохимическую природу, — системы приближения (исследовательское, половое, агрессивное поведение) и системы избегания (побег, уклонение).

Выявление степени воздействия на отдельные элементы данных систем и качественной характеристики этого воздействия у двух групп веществ — нейролептиков и анальгетиков — и являлось предметом данного исследования.

Влияние анальгетиков и нейролептиков на агрессивное поведение. Оценка эффекта нейролептиков (дроперидола, аминазина) и анальгетиков (морфина, фентанила) производилась по параметрам, указанным выше, с учетом деления животных на группы по степени интенсивности агрессивных проявлений.

Группа высокоагрессивных животных показала значительную резистентность к действию малых доз нейролептиков и анальгетиков в данном тесте (рис. 16 и табл. 4). Морфин в дозе 1 мг/кг (внутрибрюшинное введение) не влиял на латентный период первой атаки, число и цикл атак. Видимые вегетативные проявления агрессивности тоже не изменялись. Фентанил в дозе 0,0025 мг/кг незначительно облегчал указанные проявления агрессивности. Аминазин в дозе 1 мг/кг (внутрибрюшинно) снижал интенсивность отдельных проявлений агрессивного поведения с меньшей степенью угнетения полового и общего исследования партнера (табл. 4). Эффект дроперидола (0,06 мг/кг) проявлялся в незначительном снижении интенсивности атак без существенного влияния на другие характеристики агрессивного поведения.

Таблица 4

Изменения в поведении у животных I группы после введения препаратов

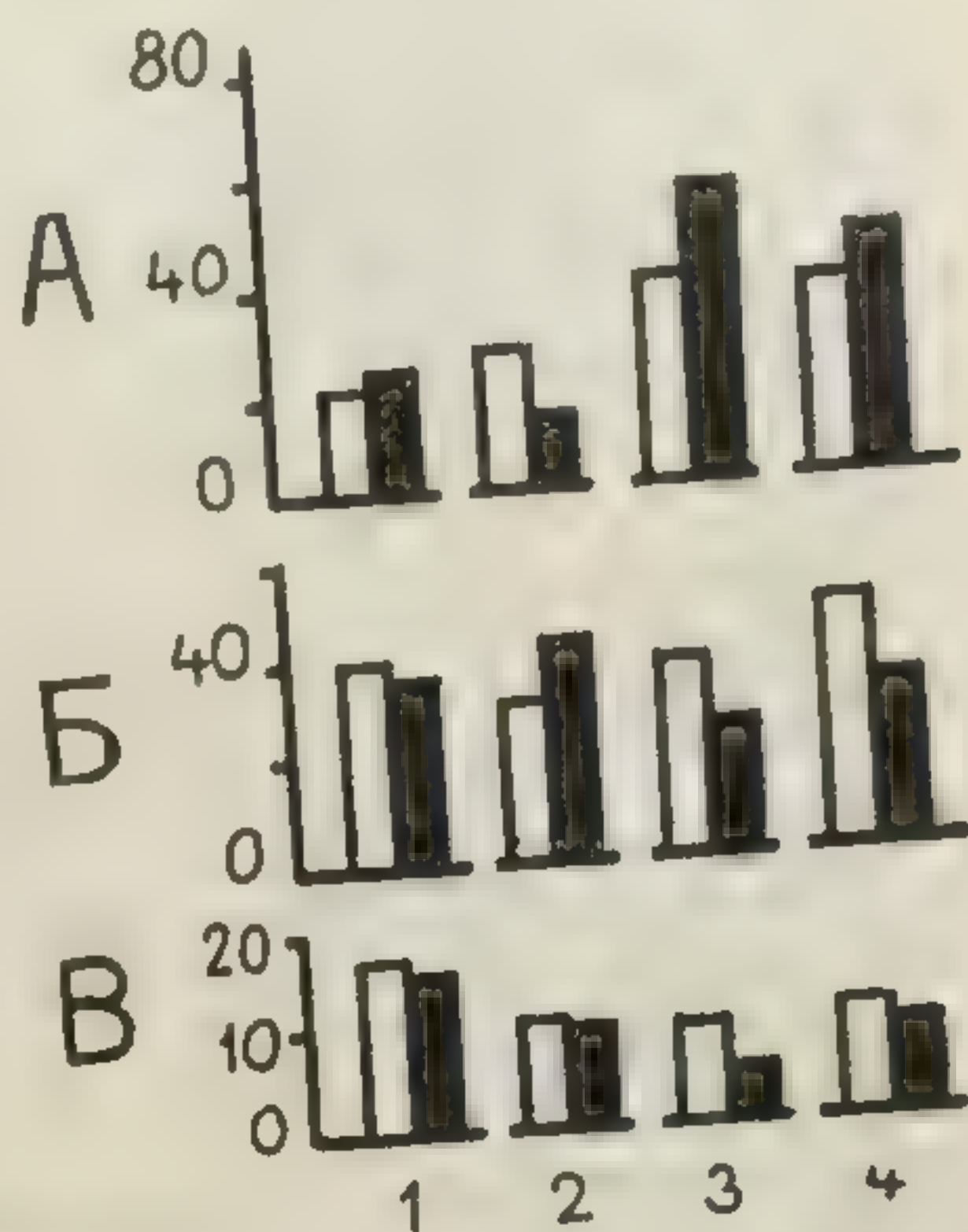
Препарат	Доза мг/кг	Исследование партнера		Груминг партнеру	Латентный период 1-й атаки	Число атак	Цикл атак
		общее	гениталий				
Фентанил	0,0025	△	△	△	○	△	○
	0,005	△	○	▽	△	▽	○
	0,01	△	○	▽	△	▽	○
	0,1	▽	▽	▽	△	▽ ▽	▽
Морфин	1,0	△	○	▽	○	○	○
	5,0	▽	▽	▽	○	▽	▽
	10,0	▽	▽	▽	△	▽ ▽	▽
Дроперидол	0,06	○	○	○	○	▽	○
	0,125	○	▽	▽	△	▽	▽
	1,25	▽	▽	▽ ▽	△ △	▽ ▽	▽ ▽
Аминазин	1,0	▽	▽	▽	△	▽	○
	5,0	▽	▽	▽ ▽	△ △	▽ ▽	▽

Обозначения: ○ — нет эффекта, △, △△, △△△ — степень усиления эффекта,
▽, ▽▽, ▽▽▽ — степень угнетения эффекта, по сравнению с контролем.

Минимальная доза, снижающая число атак с укусами при незначительном влиянии на латентный период первой атаки (табл. 4), для морфина равнялась 5 мг/кг. Отчётливое снижение агрессивного поведения по всем показателям наблюдалось при увеличении дозы морфина до 10 мг/кг, фентанила до 0,01—0,1 мг/кг. Характерно, что исследование «резидентом» «интродера» при использовании больших доз препаратов носило случайный характер и в основном зависело от активности «интродера».

Рис. 16. Влияние анальгетиков и нейролептиков на отдельные показатели агрессивного поведения

По оси ординат: А — латентный период первой атаки (в сек), Б — кумулятивные числа атак, В — кумулятивные числа циклов атак. По оси абсцисс: 1 — морфин 1 мг/кг, 2 — фентанил 0,0025 мг/кг, 3 — аминазин 1 мг/кг, 4 — дроперидол 0,06 мг/кг. Светлые столбики — до, темные столбики — после введения препаратов



Увеличение дозы нейролептиков (аминазина до 5 мг/кг) резко угнетало агрессивные паттерны поведения, причем параллельно угнетались половое и общее исследование партнера. Подобным эффектом, но с меньшей степенью моторного дефицита, обладал дроперидол в дозе 1,25 мг/кг.

Влияние анальгетиков и нейролептиков на зросоциальное взаимодействие и искусственно спровоцированную агрессивность. Контрастная форма доминантных отношений у высокоагрессивных животных (в результате злобных атак «резидента» некоторые «интродеры» получали тяжелые повреждения), почти исключая другие виды взаимодействия в короткий промежуток времени наблюдения, сужает возможности фармакологического анализа иных видов поведения. В этом отношении представляют интерес группы животных не демонстрирующие в свободном поведении агрессивных актов и поз, но проявляющие поведение доминирования в форме инициативы в исследовании партнера, осуществления группинга партнеру, свободного перемещения по территории.

Результаты опытов с анальгетиками в этой группе представлены в суммированном виде в таблице 5А. Влияние малых доз анальгетиков на распределение общего времени индивидуальных и «социальных» актов выступает только в виде тенденции

Таблица 5

Изменения в зоосоциальном и индивидуальном поведении у животных III группы после введения препаратов

Препараты	Доза мг/кг	Социальное			Индивидуальное						При провокации	
		общее время контакта	исследование общее	исследование гениталий	груминг партнеру	общее время вне контакта	амбуляция	чистка	время инди- видуального пове- дения в контакте	время индиви- дуального пове- дения вне контакта	атака у ЛА	побег у ЛП
А. Фентанил	0,0025	△	○	△	△	▽	△	△ △	△	▽ ▽	○	△
	0,005—	▽ ▽	○	▽ ▽	▽ ▽	△ △	▽	△	△ △	△ △	▽	△
	—0,01											
	0,1	▽ ▽	▽	▽ ▽	▽ ▽	△ △	▽	▽ ▽	▽	△ △ △	▽ ▽	▽
Морфин	1,0	▽	○	△	▽	○	△	△ △	△ △	○	○	△
	2,5—	▽ ▽	▽	▽ ▽	▽ ▽	△ △	▽	△ △	△ △	△ △	▽	△
	—5,0											
	10,0	▽ ▽ ▽	▽	▽ ▽	▽ ▽ ▽	△ △ △	▽	▽	▽	△ △ △	▽ ▽	▽
Б. Аминазин	1,0—	▽ ▽	▽	▽ ▽	▽	△ △	▽ ▽	▽ ▽	▽	△ △	▽ ▽	△
	—2,5											
	5,0	▽ ▽ ▽	▽ ▽	▽ ▽	▽ ▽ ▽	△ △ △	▽ ▽ ▽	▽ ▽	▽	△ △ △	▽ ▽ ▽	▽
Дроперидол	0,06	▽	○	○	▽	△	△	△	△	△	▽	△ △
	0,125	▽ ▽	○	▽ ▽	▽ ▽	△ △	▽ ▽	▽ ▽	▽	△ △	▽	△ △
	1,25	▽ ▽ ▽	▽ ▽	▽ ▽	▽ ▽ ▽	△ △ △	▽ ▽	▽ ▽	▽ ▽	△ △	▽ ▽ ▽	○

Обозначения как в табл. 4.

Доза мг/кг		Влияние морфина (ЛА)	
1	10	Вне кон- такта	Вне кон- такта
1	10	Вне кон- такта	Вне кон- такта
5	10	Вне кон- такта	Вне кон- такта
10	10	Вне кон- такта	Вне кон- такта
Прибавление:			

к увеличению индивидуальных паттернов поведения (чистка, амбуляция). Это увеличение особенно характерно для фентанила в дозе 0,0025 мг/кг. Дальнейшее увеличение доз анальгетиков (морфин до 5 мг/кг, фентанил 0,005—0,01 мг/кг) вызывает заметное смещение активности в сторону индивидуальных актов, с уменьшением частоты возникновения таких форм элементарного зоосоциального взаимодействия, как преследование, груминг, половое исследование.

Принципиальный сдвиг в сторону увеличения двигательных и позных проявлений индивидуального поведения характерен как для латентно-агрессивной, так и для латентно-пассивной групп животных при формальном учете сдвига по показателю суммарного времени индивидуального поведения, показанного животным в контакте с «интродером» и вне контакта. Только использование дополнительного показателя — чистого времени индивидуального поведения вне контакта (т. е. разности времени индивидуального поведения вне контакта между опытом и контролем) позволяет выявить разницу в эффекте препаратов у латентно-агрессивной и латентно-пассивной групп. В качестве примера, в таблице 6 представлены результаты опытов с морфином (1—10 мг/кг). Из таблицы ясно, что у латентно-пассивной группы смещение поведенческой активности под влиянием морфина в сторону индивидуальной происходит главным образом за счет поведения вне контакта, а у латентно-агрессивной это смещение значительно и достигается увеличением удельного веса индивидуального поведения в контакте с партнером (сидит рядом, чистится). Характерно, что с увеличением дозы препарата эффект усиливается. В этом случае, видимо, происходит

Таблица 6

Влияние морфина на индивидуальное поведение латентно-агрессивной (ЛА) и латентно-пассивной (ЛП) групп мышей

Доза мг/кг	Типы индивиду- ального поведения	Увеличение времени индивидуального поведения (в сек) по сравнению с контролем ($M \pm m$)	
		ЛА группа	ЛП группа
1	Вне контакта	$10,0 \pm 6,2$	$60,1 \pm 15,2^*$
	Общее	$103,0 \pm 58,0$	$125,0 \pm 20,5^*$
5	Вне контакта	$55,1 \pm 15,0^*$	$140,2 \pm 30,4^{**}$
	Общее	$205,3 \pm 62,0^*$	$195,0 \pm 32,0^{***}$
10	Вне контакта	$60,4 \pm 10,2^{**}$	$190,4 \pm 10,2^{***}$
	Общее	$235,0 \pm 34,0^{***}$	$258,0 \pm 20,0^{***}$

Примечание: (*) $p < 0,05$,
 (**) $p < 0,01$,
 (***) $p < 0,001$

суммация эффекта препарата и индивидуальных свойств представленной в эксперименте группы животных. Подобное действие наблюдается у фентанила с несущественной разницей в интенсивности процесса внутри каждой группы. Индивидуальное поведение в контакте с партнером носит, как и в опытах с морфином, активный характер.

Морфин и фентанил в малых дозах не оказывают угнетающего эффекта на искусственно спровоцированную атаку у латентно-агрессивных животных. Увеличение дозы анальгетиков (морфин 5 мг/кг, фентанил 0,01 мг/кг) вызывает более быстрое затухание во времени агрессивной реакции, спровоцированной тактильным воздействием. В более высоких дозах (морфин 10 мг/кг, фентанил 0,1 мг/кг) анальгетики вызывают замещение мощной атаки с укусами на груминг, который после провокации очень быстро затухает (для того, чтобы вызвать подобную реакцию, необходимо более длительное и более мощное воздействие провоцирующим объектом на «резидента»).

В группе животных, не реагировавших на провокацию агрессивно (III ЛП), анальгетики не оказывали значительного влияния на реакцию избегания провоцирующего объекта (вздрагивание, прыжок, побег) при регистрации ответа в альтернативной форме.

Результаты опытов с нейролептиками представлены в обобщенном виде в таблице 5Б. Внутривенное введение малых доз дроперидола (0,06 мг/кг) вызывает тенденцию к увеличению индивидуального поведения — некоторое увеличение амбуляции, чистки (self-grooming), пассивного поведения в контакте с партнером. Дальнейшее увеличение дозы дроперидола (0,125 мг/кг) приводит к усилению повреждающего эффекта препарата на элементарное взаимодействие животных. Причем смещение активности происходит преимущественно в сторону индивидуального поведения вне контакта с партнером, а поведение в контакте носит пассивный характер (сидит рядом с «интродером»). Аминазин (в дозах 1—5 мг/кг) вызывает увеличение времени поведения вне контакта с партнером, с понижением активных проявлений индивидуального поведения (перемещений, чистки и т. п.). Дроперидол в дозе 1,25 мг/кг снижал мощность «резидента». Взаимодействие партнеров, как и в случае использования больших доз аминазина, в основном определялось активностью «интродера».

Различия между латентно-агрессивными и латентно-пассивными животными были заметны только при использовании малых доз нейролептиков (дроперидол 0,06 мг/кг). В остальных случаях эти различия нивелировались. У латентно-агрессивной группы животных дроперидол в дозе 0,06 мг/кг не угнетал агрессивной реакции, спровоцированной достаточно сильным тактильным воздействием, но тормозил развертывание ее во времени. Увеличение дозы нейролептиков (дроперидол

1,25 мг/кг, 2 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг, 40 мг/кг, 80 мг/кг, 160 мг/кг, 320 мг/кг, 640 мг/кг, 1280 мг/кг, 2560 мг/кг, 5120 мг/кг, 10240 мг/кг, 20480 мг/кг, 40960 мг/кг, 81920 мг/кг, 163840 мг/кг, 327680 мг/кг, 655360 мг/кг, 1310720 мг/кг, 2621440 мг/кг, 5242880 мг/кг, 10485760 мг/кг, 20971520 мг/кг, 41943040 мг/кг, 83886080 мг/кг, 167772160 мг/кг, 335544320 мг/кг, 671088640 мг/кг, 1342177280 мг/кг, 2684354560 мг/кг, 5368709120 мг/кг, 10737418240 мг/кг, 21474836480 мг/кг, 42949672960 мг/кг, 85899345920 мг/кг, 171798691840 мг/кг, 343597383680 мг/кг, 687194767360 мг/кг, 1374389534720 мг/кг, 2748779069440 мг/кг, 5497558138880 мг/кг, 10995116277760 мг/кг, 21990232555520 мг/кг, 43980465111040 мг/кг, 87960930222080 мг/кг, 175921860444160 мг/кг, 351843720888320 мг/кг, 703687441776640 мг/кг, 1407374883553280 мг/кг, 2814749767106560 мг/кг, 5629499534213120 мг/кг, 11258999068426240 мг/кг, 22517998136852480 мг/кг, 45035996273704960 мг/кг, 90071992547409920 мг/кг, 180143985094819840 мг/кг, 360287970189639680 мг/кг, 720575940379279360 мг/кг, 1441151880758558720 мг/кг, 2882303761517117440 мг/кг, 5764607523034234880 мг/кг, 11529215046068469760 мг/кг, 23058430092136939520 мг/кг, 46116860184273879040 мг/кг, 92233720368547758080 мг/кг, 184467440737095516160 мг/кг, 368934881474191032320 мг/кг, 737869762948382064640 мг/кг, 1475739525896764129280 мг/кг, 2951479051793528258560 мг/кг, 5902958103587056517120 мг/кг, 11805916207174113034240 мг/кг, 23611832414348226068480 мг/кг, 47223664828696452136960 мг/кг, 94447329657392904273920 мг/кг, 188894659314785808547840 мг/кг, 377789318629571617095680 мг/кг, 755578637259143234191360 мг/кг, 1511157274518286468382720 мг/кг, 3022314549036572936765440 мг/кг, 6044629098073145873530880 мг/кг, 12089258196146291747061760 мг/кг, 24178516392292583494123520 мг/кг, 48357032784585166988247040 мг/кг, 96714065569170333976494080 мг/кг, 193428131138340667952988160 мг/кг, 386856262276681335905976320 мг/кг, 773712524553362671811952640 мг/кг, 1547425049106725343623905280 мг/кг, 3094850098213450687247810560 мг/кг, 6189700196426901374495621120 мг/кг, 12379400392853802748991242240 мг/кг, 24758800785707605497982484480 мг/кг, 49517601571415210995964968960 мг/кг, 99035203142830421991929937920 мг/кг, 198070406285660843983859875840 мг/кг, 396140812571321687967719751680 мг/кг, 792281625142643375935439503360 мг/кг, 1584563250285286751870879006720 мг/кг, 3169126500570573503741758013440 мг/кг, 6338253001141147007483516026880 мг/кг, 12676506002282294014967032053760 мг/кг, 25353012004564588029934064107520 мг/кг, 50706024009129176059868128215040 мг/кг, 101412048018258352119736256430080 мг/кг, 202824096036516704239472512860160 мг/кг, 405648192073033408478945025720320 мг/кг, 811296384146066816957890051440640 мг/кг, 1622592768292133633915780102881280 мг/кг, 3245185536584267267831560205762560 мг/кг, 6490371073168534535663120411525120 мг/кг, 12980742146337069071326240823050240 мг/кг, 25961484292674138142652481646100480 мг/кг, 51922968585348276285304963292200960 мг/кг, 103845937170696552570609926584401920 мг/кг, 207691874341393105141219853168803840 мг/кг, 415383748682786210282439706337607680 мг/кг, 830767497365572420564879412675215360 мг/кг, 1661534994731144841129758825350430720 мг/кг, 3323069989462289682259517650700861440 мг/кг, 6646139978924579364519035301401722880 мг/кг, 13292279957849158729038070602803445760 мг/кг, 26584559915698317458076141205606891520 мг/кг, 53169119831396634916152282411213783040 мг/кг, 106338239662793269832304564822427566080 мг/кг, 212676479325586539664609129644855132160 мг/кг, 425352958651173079329218259289710264320 мг/кг, 850705917302346158658436518579420528640 мг/кг, 1701411834604692317316873037158841057280 мг/кг, 3402823669209384634633746074317682114560 мг/кг, 6805647338418769269267492148635364229120 мг/кг, 13611294676837538538534984297270728458240 мг/кг, 27222589353675077077069968594541456916480 мг/кг, 54445178707350154154139937189082913832960 мг/кг, 108890357414700308308279874378165827665920 мг/кг, 217780714829400616616559748756331655331840 мг/кг, 435561429658801233233119497512663310663680 мг/кг, 871122859317602466466238995025326621327360 мг/кг, 1742245718635204932932477990050653242654720 мг/кг, 3484491437270409865864955980101306485309440 мг/кг, 6968982874540819731729911960202612970618880 мг/кг, 13937965749081639463459823920405225941237760 мг/кг, 27875931498163278926919647840810451882475520 мг/кг, 55751862996326557853839295681620903764951040 мг/кг, 111503725992653115707678591363241807529902080 мг/кг, 223007451985306231415357182726483615059804160 мг/кг, 446014903970612462830714365452967230119608320 мг/кг, 892029807941224925661428730905934460239216640 мг/кг, 1784059615882449851322857461811868920478433280 мг/кг, 3568119231764899702645714923623737840956866560 мг/кг, 7136238463529799405291429847247475681913733120 мг/кг, 14272476927059598810582859694494951363827466240 мг/кг, 28544953854119197621165719388989902727654932480 мг/кг, 57089907708238395242331438777979805455309864960 мг/кг, 114179815416476790484662877555959610910619729920 мг/кг, 228359630832953580969325755111919221821239459840 мг/кг, 456719261665907161938651510223838443642478919680 мг/кг, 913438523331814323877303020447676887284957839360 мг/кг, 1826877046663628647754606040895353774569915678720 мг/кг, 3653754093327257295509212081790707549139831357440 мг/кг, 7307508186654514591018424163581415098279662714880 мг/кг, 14615016373309029182036848327162830196559325429760 мг/кг, 29230032746618058364073696654325660393118650859520 мг/кг, 58460065493236116728147393308651320786237301719040 мг/кг, 116920130986472233456294786617302641572474603438080 мг/кг, 233840261972944466912589573234605283144949206876160 мг/кг, 467680523945888933825179146469210566289898413752320 мг/кг, 935361047891777867650358292938421132579796827504640 мг/кг, 1870722095783555735300716585876842265159593655009280 мг/кг, 3741444191567111470601433171753684530319187310018560 мг/кг, 7482888383134222941202866343507369060638374620037120 мг/кг, 14965776766268445882405732687014738121276749240074240 мг/кг, 29931553532536891764811465374029476242553498480148480 мг/кг, 59863107065073783529622930748058952485106996960296960 мг/кг, 119726214130147567059245861496117904970213993920593920 мг/кг, 239452428260295134118491722992235809940427987841187840 мг/кг, 478904856520590268236983445984471619880855975682375680 мг/кг, 957809713041180536473966891968943239761711951364751360 мг/кг, 1915619426082361072947933783937886479523423902729502720 мг/кг, 3831238852164722145895867567875772959046847805459005440 мг/кг, 7662477704329444291791735135751545918093695610918010880 мг/кг, 15324955408658888583583470271503091836187391221836021760 мг/кг, 30649910817317777167166940543006183672374782443672043520 мг/кг, 61299821634635554334333881086012367344749564887344087040 мг/кг, 122599643269271108668667762172024734689499129774688174080 мг/кг, 245199286538542217337335524344049469378998259549376348160 мг/кг, 490398573077084434674671048688098938757996519098752696320 мг/кг, 980797146154168869349342097376197877515993038197505392640 мг/кг, 1961594292308337738698684194752395755031986076395010785280 мг/кг, 3923188584616675477397368389504791510063972152790021570560 мг/кг, 7846377169233350954794736779009583020127944305580043141120 мг/кг, 15692754338466701909589473558019166040255888611160086282240 мг/кг, 31385508676933403819178947116038332080511777222320172564480 мг/кг, 62771017353866807638357894232076664161023554444640345128960 мг/кг, 125542034707733615276715788464153328322047108889280690257920 мг/кг, 251084069415467230553431576928306656644094217778561380515840 мг/кг, 502168138830934461106863153856613313288188435557122761031680 мг/кг, 1004336277661868922213726307713226626576376871114245522063360 мг/кг, 2008672555323737844427452615426453253152753742228491044126720 мг/кг, 4017345110647475688854905230852906506305507484456982088253440 мг/кг, 8034690221294951377709810461705813012611014968913964176506880 мг/кг, 16069380442589902755419620923411626025222029937827928353013760 мг/кг, 32138760885179805510839241846823252050444059875655856706027520 мг/кг, 64277521770359611021678483693646504100888119751311713412055040 мг/кг, 128555043540719222043356967387293008201776239502623426824110080 мг/кг, 257110087081438444086713934774586016403552479005246853648220160 мг/кг, 514220174162876888173427869549172032807104958010493707296440320 мг/кг, 1028440348325753776346855739098344065614209916020987414592880640 мг/кг, 2056880696651507552693711478196688131228419832041974829185761280 мг/кг, 4113761393303015105387422956393376262456839664083949658371522560 мг/кг, 8227522786606030210774845912786752524913679328167899316743045120 мг/кг, 16455045573212060421549691825573505049827358656335798633486090240 мг/кг, 32910091146424120843099383651147010099654717312671597266972180480 мг/кг, 65820182292848241686198767302294020199309434625343194533944360960 мг/кг, 131640364585696483372397534604588040398618869250686389067888721920 мг/кг, 263280729171392966744795069209176080797237738501372778135777443840 мг/кг, 526561458342785933489590138418352161594475477002745556271554887680 мг/кг, 1053122916685571866979180276836704323188950954005491112543109775360 мг/кг, 2106245833371143733958360553673408646377901908010982225086219550720 мг/кг, 4212491666742287467916721107346817292755803816021964450172439101440 мг/кг, 8424983333484574935833442214693634585511607632043928900344878202880 мг/кг, 16849966666969149871666884429387269171023215264087857800689756405760 мг/кг, 33699933333938299743333768858774538342046430528175715601379512811520 мг/кг, 67399866667876599486667537717549076684092861056351431202759025623040 мг/кг, 134799733335753198973335075435098153368185722112702862405518051246080 мг/кг, 269599466671506397946670150870196306736371444225405724811036102492160 мг/кг, 539198933343012795893340301740392613472742888450811449622072204984320 мг/кг, 1078397866686025591786680603480785226945485776901622899244144409968640 мг/кг, 2156795733372051183573361206961570453890971553803245798488288819937280 мг/кг, 4313591466744102367146722413923140907781943107606491596976577639874560 мг/кг, 8627182933488204734293444827846281815563886215212983193953155279749120 мг/кг, 17254365866976409468586889655692563631127772430425966387906310559498240 мг/кг, 34508731733952818937173779311385127262255544860851932775812621118996480 мг/кг, 69017463467905637874347558622770254524511089721703865551625242237992960 мг/кг, 138034926935811275748695117245540509049022179443407731103250484475985920 мг/кг, 276069853871622551497390234491081018098044358886815462206500968951971840 мг/кг, 552139707743245102994780468982162036196088717773630924413001937903943680 мг/кг, 1104279415486490205989560937964324072392177435547261848826003875807887360 мг/кг, 2208558830972980411979121875928648144784354871094523697652007751615774720 мг/кг, 4417117661945960823958243751857296289568709742189047395304015503231549440 мг/кг, 8834235323891921647916487503714592579137419484378094790608031006463098880 мг/кг, 17668470647783843295832975007429185158274838968756189581216062012926197760 мг/кг, 35336941295567686591665950014858370316549677937512379162432124025852395520 мг/кг, 70673882591135373183331900029716740633099355875024758324864248051704791040 мг/кг, 141347765182270746366663800059433481266198711750049516649728496103409582080 мг/кг, 282695530364541492733327600118866962532397423500099033299456992206819164160 мг/кг, 565391060729082985466655200237733925064794847000198066598913984413638328320 мг/кг, 1130782121458165970933310400475467850129589694000396133197827968827276656640 мг/кг, 2261564242916331941866620800950935700259179388000792266395655937654553313280 мг/кг, 4523128485832663883733241601901871400518358776001584532791311875309106626560 мг/кг, 9046256971665327767466483203803742801036717552003169065582623750618213253120 мг/кг, 18092513943330655534932966407607485602073435104006338131165247501236426506240 мг/кг, 36185027886661311069865932815214971204146870208012676262330495002472853012480 мг/кг, 72370055773322622139731865630429942408293740416025352524660990004945706024960 мг/кг, 144740111546645244279463731260859884816587480832050705049321980009891412049920 мг/кг, 289480223093290488558927462521719769633174961664101410098643960019782824099840 мг/кг, 57896044618658097711785

1,25 мг/кг, аминазин 5 мг/кг) препятствовало развитию агрессивной реакции на провокацию (табл. 5). Причем у мышей, получавших аминазин, моторный дефицит в поведении был более заметен, и на провокацию они реагировали вялым уклонением, а мыши, получавшие дроперидол, реагировали более активно (прыжком, побегом). В группе латентно-пассивных животных не наблюдалось снижения или инверсии реакции избегания провоцирующего объекта под действием нейролептиков в диапазоне малых доз. Для дроперидола в дозах 0,06—0,125 мг/кг было характерно некоторое облегчение элементарных проявлений избегания (прыжков), которые носят «безусловный» характер.

АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ И НЕЙРОЛЕПТИКОВ НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ ПОВЕДЕНИЯ МЫШЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ИЗОЛЯЦИЕЙ

Результаты представленного материала показывают, что аминазин и дроперидол обладают антиагрессивным эффектом, степень которого зависит как от индивидуальных качеств группы животных (степени агрессивности), так и от особенностей экспериментальной ситуации (характера и силы провоцирующего воздействия). Действие аминазина на агрессивное поведение в определенной мере коррелирует с возникновением моторного дефицита. Торможение локомоции является одним из основных свойств нейролептиков. Поэтому многие исследователи склонны объяснять этим свойством все остальные эффекты этих препаратов. Однако в литературе высказывается мнение в пользу того, что торможение аминазином локомоции в условиях зоосоциального взаимодействия отличимо от других его эффектов (Силвермен, 1966). Скрябин и Блейк (1962) показали, что в дозах, равноэффективных по угнетению локомоции, аминазин более активен в торможении агрессивности, чем мепробамат, который Тедеш (1959) назвал наиболее селективным среди других веществ, обладающих подобным эффектом.

Сравнительно низкий эффект малых доз аминазина и дроперидола на поведение избегания провоцирующего объекта в данной экспериментальной ситуации, по сравнению с антиагрессивным эффектом, может в определенной мере служить дополнительным фактором в обосновании избирательности действия указанных препаратов на систему приближения и её аффективный вариант — агрессию. В настоящее время трудно интерпретировать в этом аспекте факты угнетающего влияния нейролептиков в ситуации условного избегания. Так, Доти и Доти (1963) продемонстрировали, что аминазин задерживает усвоение и ускоряет затухание ответа в форме прыжка в «безопасный» ящик. Этот факт расценивался авторами как результат угнетающего у животного состояния «тревоги». Однако, в условиях подобных экспериментов эмоциональное состояние интерферирует

с процессами, необходимыми для «решения» проблемы, поэтому однозначная интерпретация этих данных невозможна. Введение в ситуацию условного избегания дискриминационной задачи (на фоне аминазина) обычно приводит к увеличению у животного числа ошибок. Видимо, нейролептики не нарушают перцепции и ориентации стимула, но изменяют его специфическое значение.

Антиагрессивная активность морфиноподобных анальгетиков проявлялась в достаточно высоких дозах (5—10 мг/кг для морфина, 0,01—0,1 мг/кг для фентанила). Более чувствительной к эффекту анальгетиков является спонтанная агрессивность, а искусственно спровоцированная остается достаточно устойчивой даже для высоких доз препаратов, хотя её форма значительно видоизменяется.

Полученные результаты можно объяснить преимущественным влиянием анальгетиков на высшие запускающие механизмы интеграции агрессивного поведения. Действие этих механизмов имеет особое значение в ситуации зоосоциального взаимодействия у спонтанно неагрессивных животных, когда первостепенное значение в формировании конечного поведенческого акта имеют качественные характеристики стимулов. Разная чувствительность отдельных моделей агрессивного поведения (имеющих разные запускающие механизмы) к анальгетикам может служить дополнительным обоснованием этого положения. Так, дозы морфина, подавляющие у крыс агрессивную реакцию, вызванную электростимуляцией (Брюно, Сиу, 1958), в два раза больше доз, подавляющих внутривидовую агрессию у «крыс-убийц» (Янссен и соавт., 1962). Для нейролептиков такая разница менее характерна, так как нейролептики имеют специфичный компонент в своем действии, направленный непосредственно на субстраты переживания и выражения эмоционально-мотивационного состояния агрессии, а не только на запускающий механизм.

Значение интенсивности стимула для проявления эффекта наркотических анальгетиков продемонстрировано в работах, рассматривающих непосредственно анальгетические свойства этих препаратов. Морфин и фентанил способны повышать болевой порог и блокировать эмоциональный ответ на стимул определенного качества. Но увеличение интенсивности стимула (в определенных пределах) способно вызвать эмоциональный ответ на фоне действия пороговых доз анальгетиков. Анальгезия (полная) в определенной мере коррелирует с угнетающими аффектотропными свойствами анальгетиков. Можно полагать, что анальгетики подавляют эмоциональное значение стимулов.

Условия «социальной» изоляции способствуют лучшему выявлению психотропных свойств препаратов по отношению к структуре поведения у латентно-агрессивной и латентно-пассивной групп животных. Результаты опытов показывают, что нейролептики и анальгетики имеют принципиально однонаправленный

эффект на элементарное «социальное» взаимодействие — они увеличивают индивидуальный компонент в поведении животных, однако в деталях поведения имеются существенные отличия. У нейролептиков это действие проявляется разной степенью социальной изоляции от партнера и иммобилизацией. У анальгетиков — тенденцией увеличения индивидуального поведения в контакте (чистка), а с увеличением доз — индивидуального поведения в изоляции (вне контакта).

Разницу в эффекте анальгетиков и нейролептиков можно объяснить состоянием эйфории, которая специфична для анальгетиков и, видимо, представляет сильное конкурентное состояние по отношению к стремлению к контакту (зоосоциальной активности). У латентно-пассивных животных угнетающее действие анальгетиков проявлялось в большей степени, чем у латентно-агрессивных, что подтверждает значение индивидуальных особенностей и прошлого опыта для конечного эффекта препаратов.

Необходимо отметить, что способностью вызывать торможение зоосоциального взаимодействия с иммобилизацией обладают не только нейролептики, но, как показали Тикал и Бенешова (1972), также диазепам и пентобарбитал в высоких дозах. Поэтому трудно говорить о специфичности эффекта нейролептиков и анальгетиков в диапазоне высоких доз. Однако тимолептики, даже в больших дозах, не вызывают у животных тенденции к изоляции от партнера в активной или пассивной форме.

Другая интерпретация результатов теоретически допустима в терминологии «arousal» и «активационной теории» эмоций. В этом плане возможны следующие выводы: 1) степень угнетающего психотропного эффекта анальгетиков и нейролептиков зависит от индивидуальных качеств групп животных, от исходного уровня arousal («спонтанно» агрессивные животные, видимо, имеют более высокий уровень arousal, чем латентно-агрессивные), 2) уровень arousal может быть у животных искусственно повышен (провокация), и в этом случае психотропные средства могут быть менее эффективными в отношении агрессивных паттернов поведения. Однако подобный аспект обсуждения является достаточно упрощенным и не отражает сложности зоосоциальных взаимоотношений между животными.

Механизмы зоосоциального доминирования в условиях территориального антагонизма после изоляции представляют тонкую систему регуляции поведения животных, более чувствительную к эффекту психотропных средств, чем крайние формы зоосоциального взаимодействия в виде агрессивных реакций, полученных этим же методом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ АГРЕССИВНОГО И АУТОАГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ

А. М. ШАПОШНИКОВ, В. П. ПОШИВАЛОВ

Поведение, являющееся высшей формой активной адаптации человека и животных, формируется и контролируется генетическими и средовыми факторами. В генетическом контроле структурной и функциональной организации нервной системы, влияющей на поведение, ведущая роль принадлежит реализации наследственной информации, что проявляется в синтезе белков-ферментов. Именно вся совокупность координированной организации интегрированного обмена веществ лежит в основе деятельности нервной системы вообще, и поведения, в частности. Как адекватное, так и патологическое поведение являются результатом влияния эндогенных и экзогенных факторов на метаболические процессы организма. Поэтому для изучения поведенческих реакций необходимо исследовать молекулярные процессы, обуславливающие физиологический и патологический характер поведения.

Исследование молекулярных механизмов поведения должно идти двумя путями. Во-первых, изучение генетического контроля поведения, т. е. наследственно обусловленных биохимических параметров (синтез, строение, активность и другие свойства ферментов), ответственных за реализацию определенных форм поведения. При этом важным условием является изучение конкретных ферментов, детерминированных соответствующими генами. Такие исследования будут способствовать пониманию механизмов генетики поведения и биохимической реализации поведенческих реакций. Для моделирования определенных наследственных аномалий поведения человека, с целью разработки методов терапии и профилактики, необходимо подбирать мутантные линии животных, имеющие генетически сходный дефект.

Второй путь заключается в создании фенкопий у животных, характерных для определенной патологической поведенческой реакции человека. Для успешного изучения биохимических механизмов поведения создание фенкопий должно быть основано на использовании изо- или аллостерических ингибиторов фермента, катализирующего парциальную реакцию метаболического пути, или на применении блокаторов биосинтеза фермента, антиметаболитов и других веществ, приводящих к возникновению моделируемой молекулярной патологии. Этот путь

является наиболее перспективным, так как позволяет создавать метаболические нарушения в любом участке обмена веществ, что дает возможность изучать молекулярные механизмы развития патологического состояния.

СВЯЗЬ АГРЕССИВНОСТИ И АУТОАГРЕССИВНОСТИ У ЧЕЛОВЕКА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Обширная и противоречивая литература по агрессивному поведению у человека до 1964 года носила описательный и констатационный характер. Только после публикации работы Леш и Нихана (1964) о наследственном заболевании, проявлявшемся патологическим поведением и нарушением обмена мочевой кислоты, наметился подход к изучению поведения человека с позиций молекулярной биологии. Болезнь, которая теперь описана как синдром Леш-Нихана, характеризуется агрессивным и аутоагрессивным (деструктивным) поведением, хореотетозными приступами, умственной отсталостью и гиперурикемией. Самоувечье проявляется в откусывании губ, вырывании ногтей или откусывании фаланг пальцев, а также в повреждении других частей своего тела. Сенсорная анестезия отсутствует — характер поведения принудительный. Агрессивность у больных проявляется также по отношению к окружающим людям и предметам.

Как показали исследования последних 10 лет, синдром Леш-Нихана относится к наследственным «ошибкам обмена веществ». Заболевание наследуется как сцепленное с полом, т. е. молекулярный генетический дефект находится в X-хромосоме. Вследствие этого большинство больных мужского пола, а больные женщины, как правило, явление редкое. Отдельные исследования показали, что в основе болезни лежит нарушение пуринового обмена, т. к. концентрация мочевой кислоты в крови и моче больных резко увеличена (Келли, 1968).

Известно, что обмен пуринов складывается из трех основных этапов: синтеза пуринов *de novo*, их взаимопревращений и катаболизма пуринов.

На первом этапе под действием фермента гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ) из гипоксантина, гуанина и ксантина в присутствии 5-фосфорибозил-1-пирофосфата (ФРП) происходит образование инозин-5-монофосфата (ИМФ), гуанозин-5-монофосфата (ГМФ) и ксантозин-5-монофосфата (КМФ) соответственно. Кроме этого, субстратами ГГФРТ являются: 6-меркаптопурин, 4-оксипиразол-(3,4-*d*)-пиримидин (аллопуринол), 6-тиогуанин, 8-азогуанин и 8-азоксантин. Под действием аденинфосфорибозилтрансферазы из аденина образуется аденозин-5-монофосфат (АМФ) также в присутствии ФРП. Кроме этого, из глутамина, глицина, аспартата и формиата происходит синтез нуклеотидов через общий интермедиат — ИМФ.

Второй этап включает превращения пуриновых оснований и нуклеотидов с образованием нуклеиновых кислот. Катаболизм пуринов заканчивается образованием мочевой кислоты (Келли, 1969), причем в катаболизме пуринов важная роль принадлежит ГГФРТ.

Показано, что у больных синдромом Леш-Нихана активность ГГФРТ снижена или полностью отсутствует в ткани мозга, печени и эритроцитах, что приводит к увеличению концентрации мочевой кислоты в тканях и биологических жидкостях (Свитман, Нихан, 1967). Максимальная активность ГГФРТ у здоровых людей обнаружена в базальных ганглиях мозга, мозжечке, клетках крови. При синдроме Леш-Нихана активность этого фермента в указанных образованиях практически отсутствует. Блок синтеза или потеря активности ГГФРТ приводит к увеличению биосинтеза пуринов. По современным представлениям регуляция биосинтеза пуринов осуществляется по типу обратной связи конечными продуктами, такими как ГМФ, АМФ и другими, которые ингибируют ферменты начальных стадий образования пуринов. Каждый нуклеотид регулирует образование следующего, в участке перехода одного нуклеотида в другой. Например, ГМФ ингибирует инозиндегидрогеназу, а АМФ является ингибитором синтетазы аденилсукцината. АМФ и ГМФ ингибируют их соответствующие фосфорибозилтрансферазы, т. е. осуществляют регуляцию собственного синтеза из преобразованных пуриновых оснований.

В результате генетически детерминированного блока синтеза ГГФРТ нарушается скорость образования ГМФ и снимается ингибиторное действие ГМФ на лимитирующий участок скорости синтеза пуринов — фермент — фосфорибозилпирофосфатамидотрансферазу. Кроме того, вследствие недостатка ГГФРТ снижается утилизация ФРП, а накопление этого продукта также ведет к увеличению биосинтеза пуринов. При отсутствии ГГФРТ происходит накопление предшественников мочевой кислоты — гипоксантина и гуанина. Таким образом, выпадение одного ферментативного звена (ГГФРТ) приводит к расстройству сложной координированной системы биосинтеза пуринов. Следовательно, отсутствие активности ГГФРТ является пусковым механизмом нарушения биохимических процессов что, в конечном счете, проявляется клинической картиной синдрома Леш-Нихана. Следует отметить, что между агрессивным поведением и другими симптомами болезни, с одной стороны, и блоком синтеза ГГФРТ — с другой, непосредственной связи, очевидно, не существует. Между тем, цель исследования метаболизма при наследственных и других заболеваниях заключается именно в том, чтобы установить непосредственную связь между нарушением физиологических функций и изменением химизма обмена веществ. Анализ патогенеза заболеваний, сопровождающихся агрессивным поведением, показывает, что основа функ-

ционального поражения физиологических систем — не единичная энзимопатия, а целый ряд взаимосвязанных нарушений обменных процессов.

Агрессивное поведение у человека возникает и при наследственных заболеваниях и при патологических состояниях экзогенной природы. Так, при наследственной энзимопатии — фенилкетонурии, в основе которой лежит блок синтеза фенилаланингидроксилазы, нарушение образования медиаторов (адреналина, норадреналина и серотонина) и другие биохимические расстройства, удалось наблюдать агрессивное и аутоагрессивное поведение. Течение тяжелых форм вирусного гепатита, гепатолентикулярной дегенерации, алкогольной интоксикации часто сопровождается агрессивным поведением. Следует отметить, что при этих заболеваниях снижается активность фенилаланингидроксилазы, что приводит к нарушению синтеза катехоламинов, причем в ряде случаев концентрация мочевой кислоты в крови увеличивается (Ньюкомб, 1972; Шапошников и соавт., 1973). Эти данные показывают, что возникновение агрессивного поведения у человека обусловлено совокупностью целого ряда биохимических нарушений различных звеньев метаболизма.

Патохимия агрессивного поведения при наследственных и экзогенных заболеваниях человека находится на начальных этапах изучения. По понятным причинам исследование молекулярных механизмов поведения на человеке крайне затруднительно, поэтому необходимо создание модели на животных, воспроизводящей агрессивное поведение в результате повреждения определенных метаболических путей. Такая модель даст возможность изучать биохимические процессы, лежащие в основе нормальных и патологических поведенческих реакций, и, что самое главное, будет способствовать разработке методов фармакологической коррекции патологических форм поведения.

СПОСОБЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Среди веществ, способных вызывать нарушения метаболизма и агрессивные паттерны поведения у животных, называют мескалин (Хейли, 1957), 2-(2,6-дихлорфениламино)-2-имидазолин (Морпурго, 1968), мезоргидин (Подвалова и соавт., 1968), ДОФА (Клетцкин, 1968), апоморфин (Сено, 1970), морфин (Бошка и соавт., 1966), амфетамин (Рандруп, Мунквад, 1966). Эти препараты вызывают агрессивное поведение у ранее неагрессивных животных (чаще используются крысы) и усиливают агрессию, вызванную другими способами (изоляция, электрошоковой шок и т. п.). В настоящее время с целью вызвать агрессивное поведение чаще применяют амфетамин, апоморфин или ДОФА.

Изменения в поведении после использования указанных препаратов в большинстве случаев однотипны: двигательное возбуждение, прерывающееся «бойцовой позой» (стойка на задних лапах), укусами, ударами, криками. Необходимо отметить, что по литературным данным указанные изменения в поведении имеют разную степень выраженности у больших групп животных. Гетерогенность выраженности изменений поведения дает возможность выделить при использовании препаратов, вызывающих агрессию, три популяции животных: 1) резистентные — не проявляющие агрессивности, 2) слабоагрессивные и 3) сильно агрессивные. Только последняя группа демонстрирует интенсивное, продолжительное и хорошо воспроизводимое агрессивное поведение. Однако, ни один из исследователей, использовавших фармакологические способы индукции агрессии, не отмечает аутоагрессивных паттернов поведения.

С целью воспроизведения агрессивного и аутоагрессивного поведения у крыс мы использовали кофеин, который является метилированным пурином. Так как избыток пуринов в организме приводит к усилению биосинтеза циклической АМФ, ГМФ и других компонентов, входящих в состав нуклеиновых кислот, мы постулировали, что введение кофеина приведет к нарушению ферментативной системы, ответственной за пуриновый обмен. А это, в свою очередь, вызовет расстройство регуляторных механизмов пуринового обмена. Следовало ожидать гиперпродукцию мочевой кислоты и, вероятно, развитие агрессивного поведения вследствие нарушений пуринового обмена. Полученные результаты подтвердили наши предположения.

В опытах использовали белых беспородных крыс весом 100—130 г. Каждую крысу помещали в отдельную клетку и регистрировали поведение в течение 3-х суток до начала эксперимента. Крысы содержались на диете, состоящей из перловой каши, хлеба и воды. Животные были разделены на 4 группы. Первую группу составили 50 животных, получавших рацион с добавлением 0,85% раствора хлорида натрия (контрольная группа). Вторая группа состояла из двух подгрупп. Первая подгруппа получала указанный рацион с внутрибрюшинным введением раствора кофеина из расчета 80—200 мг/кг. Вторая подгруппа получала кофеин, добавленный в пищу из расчета 33—80 мг/кг в сутки. Третью группу составили животные, получавшие теобромин по схеме, указанной для второй группы. Отдельную группу составили 20 крыс, получавших с пищей фен-амин в дозе 10 мг/кг.

У всех групп животных определяли вес до и по окончании эксперимента, содержание мочевой кислоты в крови по Пилегги и Джиорджо (1972) и проводили оценку поведения по разработанной нами условной шкале.

В группах животных, получавших раствор хлорида натрия, теобромин и фенамин, не было обнаружено ни одного случая возникновения агрессивного или аутоагрессивного поведения.

При однократном внутрибрюшинном введении кофеина в дозах от 80 до 200 мг/кг не получено стабильно воспроизводящегося агрессивного поведения. Диапазон доз кофеина от 100 до 200 мг/кг является летальным для всех животных, а в дозе 80 мг/кг кофеин приводил к гибели 50% животных. Только в одном случае наблюдали слабую форму аутоагрессии, которая проявлялась в откусывании ногтевых фаланг передней лапы.

Хроническое введение кофеина с пищей в дозе 33—40 мг/кг в сутки привело к тому, что у 25 животных наблюдались резко выраженные приступы агрессивного и аутоагрессивного поведения. Периоды аутоагрессивного и агрессивного поведения продолжались от 4 до 7 часов. Первые проявления агрессивного поведения отмечались с 4—5-го дня после введения кофеина. Однако у отдельных животных мы наблюдали развитие агрессии и после 8—10 суток от начала добавления кофеина в пищу.

При общем осмотре обнаруживаются повреждения на теле животных: кровоподтеки на лапах, отсутствие кончиков фаланг, травмированный конец хвоста. В поведении отмечается гиперреактивность к стимулам, обычно индифферентным для животного. Отчетливо выражено общее психомоторное возбуждение, пилорэрекция. Крыса быстро перемещается по клетке, совершает круговые и вращательные движения, грызет лапы, пытается поймать кончик хвоста. Если последнее удастся, то животное демонстрирует типичное аутоагрессивное поведение — в течение нескольких секунд (до 30) грызет кончик хвоста, причем появление крови и боль не препятствует дальнейшему развитию аутоагрессии. За короткий промежуток времени крыса отгрызает 1—1,5 см хвоста и кровотечение из раны прогрессирует. Временами можно наблюдать кратковременное смещение активности в форме преобладания актов еды или питья, но затем крыса продолжает аутоагрессивные действия и беспорядочные перемещения по клетке. Агрессивность под влиянием кофеина была больше направлена по отношению к собственным частям тела, чем по отношению к посторонним предметам. Однако введение в клетку постороннего предмета (корицанг) всегда вызывало направленную атаку с укусами по отношению к нему.

При подсаживании в клетку посторонней крысы наблюдались типичные проявления агрессивного поведения — «бойцовские» позы на задних лапах, яростные атаки с ударами и укусами, при этом «вторгающаяся» крыса демонстрировала характерное поведение подчинения, описанное у «интродуцированных» в других «агрессивных» тестах. Характерно, что в целом агрессивное поведение (по отношению к посторонней крысе) у крыс,

получавших кофеин, напоминает такое же поведение, вызванное другими методами, в которых использовалась экстероцептивная аверсивная стимуляция, такая, как электрошок.

При определении уровня мочевой кислоты в крови контрольных крыс установлено, что концентрация этого метаболита составляет $3,76 \pm 0,15$ мг%. Наибольшие изменения концентрации мочевой кислоты и потери в весе получены у крыс, получавших кофеин перорально. У 25 животных с проявлениями агрессивного и аутоагрессивного поведения содержание мочевой кислоты в крови колебалось от 3,9 мг% до 7,3 мг%, причем у 16 животных этот показатель был выше 4,5 мг%. Потеря в весе составляла 8—9%. Несмотря на отсутствие агрессивности в поведении у крыс, получавших теобромин, концентрация мочевой кислоты незначительно увеличивалась по сравнению с контрольной группой, варьируя от 3,5 мг% до 4,6 мг%, причем крысы теряли 6—7% своего веса.

Таким образом, только при введении кофеина в дозе 33—40 мг/кг в сутки удавалось наблюдать агрессивное и аутоагрессивное поведение. Вероятно, кофеин действует на ключевые ферменты обмена пуринов, в результате чего резко страдают обменные процессы, что выражается в аутоагрессивном поведении. Теобромин, хотя и приводит к некоторому повышению уровня мочевой кислоты (что свидетельствует о нарушении обмена пуринов), но, видимо, в отличие от кофеина он действует на другом метаболическом пути, не имеющем существенного значения для возникновения аутоагрессивного поведения. Сделать конкретные выводы о действии кофеина и теобромина на определенные энзиматические звенья в настоящее время не представляется возможным. Однако, агрессивное и аутоагрессивное поведение у крыс, обусловленное введением кофеина, позволяет подойти к изучению биохимических процессов этого поведения с новых позиций.

Приведенные данные показывают, что «кофеиновая» модель является удобным объектом исследования биохимических механизмов возникновения агрессивного и аутоагрессивного поведения. Эта модель может представить существенный интерес для фармакологического анализа эффекта психотропных средств на агрессивное поведение. В настоящее время можно с уверенностью сказать, что один из типов агрессивного поведения связан с нарушением пуринового обмена. Страдают ли при этом только биохимические процессы в ткани мозга или нарушаются молекулярные механизмы обмена веществ всего организма — покажут дальнейшие исследования.

При создании моделей агрессивного поведения необходимо учитывать влияние фармакологического препарата не только на один определенный метаболический путь, но и на весь интегрированный обмен веществ данного животного. Так, исследуя

влияние нарушения обмена пуринов на агрессивное поведение, следует принимать во внимание ряд других факторов, влияющих непосредственно на обмен веществ в ткани мозга и других органах. Например, у экспериментальных животных (крысы и др.) имеются ферментные системы, которые ответственны за метилирование пуринов и катехоламинов (Хоэфнагель, 1968). Наблюдается синергизм действия теофилина и катехоламинов на фосфорилазу сердечной мышцы. Показано также, что снижение активности фосфорилазы, вызванное теофилином или катехоламинами, обусловлено изменением содержания циклической АМФ, которая является универсальным биологическим регулятором контроля активности и синтеза ферментов. Изменение внутриклеточной концентрации цикло-АМФ может оказать влияние на самые различные биохимические процессы. Установлено, что кофени, папаверин (Нэйр, 1966; Девис, 1968), некоторые транквилизаторы, антигистаминные препараты и антидепрессанты (Гудзелл, 1971) ингибируют циклонуклеотид-фосфодиэстеразу, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цикло-АМФ. Известно, что катехоламины снижают содержание цикло-АМФ в клетке за счет стимуляции циклонуклеотид-фосфодиэстеразы. Эта система является единственной, где пурины и катехоламины имеют общую «точку перекреста». Прямо ответить на вопрос: как влияет нарушение действия пуринов и катехоламинов в «точке перекреста» на агрессивное поведение, в настоящее время не представляется возможным. Однако, имеющиеся клинические и экспериментальные данные позволяют сделать некоторые предположения.

Агрессивное поведение возникает после введения веществ, которые повышают концентрацию норадреналина и ДОФА в ткани мозга (Эверетт, 1963; Рэндруп, Мунквалд, 1966), а защитные реакции, вызванные электростимуляцией специфических областей мозга, сопровождаются селективным снижением уровня катехоламинов (Фуксе, Гуинне, 1964). Временное повышение адренергических функций, параллельно с агрессивностью, можно получить введением амфетамина, ДОФА и апоморфина. Решающее значение в возникновении агрессивного поведения придается катехоламинам, потому что препараты, снижающие их уровень, или тормозящие синтез (резерпин, пара-, метаболиты и другие производные тирозина, производные ДОФА), или блокирующие действие катехоламинов (нейролептики, некоторые антидепрессанты) снижают проявления агрессивности.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что между агрессивным и аутоагрессивным поведением — с одной стороны, и нарушением обмена катехоламинов и пуринов — с другой, имеется тесная взаимосвязь. Имеющиеся литературные данные и результаты экспериментов, представленные в настоящей работе,

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМ «ПООЩРЕНИЯ» И «НАКАЗАНИЯ»

Н. А. ПАТКИНА

Проблема подкрепления в настоящее время стала одной из центральных проблем нейрофизиологии и психофармакологии, наряду с проблемой эмоций и мотиваций. Подкрепление — это финальное, завершающее событие любого поведенческого акта. Оно тесно связано с акцептором действия, оценкой результатов действия. От знака подкрепления зависит дальнейшая судьба поведенческого акта, его продолжение или торможение. Несомненно, что нарушение систем «награды» и «наказания» может играть весьма существенную и даже определяющую роль в развитии целого ряда психопатологических проявлений (маниакальное возбуждение, депрессии, фобии, каталепсии и т. д.) и в механизмах психофармакологического эффекта. Однако, значение действия лекарственных препаратов на системы подкрепления в комплексном психотропном эффекте еще мало понятно.

Несмотря на интенсивную разработку фармакологии «поощрения» и «наказания», целый ряд методических особенностей и недостатков затрудняет сопоставление разнородных данных. Поэтому в наших опытах основное внимание было направлено, прежде всего, на поиск методов, позволяющих объективно оценивать на простых моделях функцию различных форм подкрепления. Настоящее исследование было выполнено на базе оригинального комплексного метода оценки позитивных и негативных эффектов стимуляции мозга с целью психофизиологического анализа действия психодепрессантов на системы подкрепления и нейрохимического анализа систем «поощрения» и «наказания», а также выяснения значения нейрохимических механизмов действия психодепрессантов.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О СИСТЕМАХ «ПООЩРЕНИЯ» И «НАКАЗАНИЯ»

Сразу после открытия Олдзом и Милнером (1954) феномена самостимуляции (СС) возникло много споров о его сущности. В настоящее время большинство исследователей считает, что причиной стремления животного к повторению раздражения мозга является получаемое при центральной стимуляции приятное ощущение, «удовольствие», вызванное либо уменьшением соответствующего драйва (Мендельсон, 1970; Галлистел, Бигли,

1971), либо, напротив, увеличением мотивационной активности или же неспецифическим arousal (Михайлова, 1971). Однако, вряд ли возможно однозначное определение модальности этой «награды», «удовольствия». Из опытов со стимуляцией мозга человека известно, что ощущения пациентов неоднородны; описана возможность получения как элементарного, так и высшего интеллектуального удовольствия, «озарения» (Хис, 1963; Бишоп и соавт., 1963; Бехтерева, 1971; Смирнов, 1971). В опытах на животных получена реакция СС при локализации электродов как в различных участках лимбической системы, так и в структурах продолговатого мозга (Кроу, Спир, 1972). Возможно, в последнем случае «награда» представляет собой неопределенные элементарные приятные ощущения (например, ощущения тепла, комфорта). Однако при стимуляции даже близко расположенных точек мозга возможно как избирательное возбуждение «субстрата удовольствия», так и вовлечение отрицательных зон, а также активация элементов, придающих вызванной поведенческой реакции мотивационную окраску (Олдз, 1962; Болл, 1970; Хастон, 1971). Поэтому оптимальный метод для исследования подкрепляющих свойств центрального раздражения должен позволять в одном и том же опыте, на одном животном при стимуляции одной и той же точки изучать как позитивно-, так и негативно-подкрепляющие эффекты стимуляции мозга, а также экспрессивные и мотивационные компоненты.

Изучение позитивно-подкрепляющих свойств электрической стимуляции гипоталамуса

Позитивно-подкрепляющие свойства центрального раздражения в нашей работе изучались: 1) с помощью классического метода pedalной СС при фиксированной длительности серии импульсов или без ограничения длительности каждого замыкания электрической цепи, 2) с помощью варианта методики локомоторной СС, при которой кошка получала раздражение в активной половине камеры, перепрыгнув ограничивающий барьер, и выключала стимуляцию, возвратившись обратно. Длительность сеанса СС составляла 10 мин. Все сопутствующие экспрессивные проявления подробно протоколировались. Кроме того, определялся тип поведенческих реакций, вызываемых принудительной стимуляцией гипоталамуса (в течение 15—30 сек) в экспериментальной камере в присутствии стимул-объектов (крыса, мышь, другая кошка, кормушки и т. д.). Стимуляция производилась прямоугольными импульсами, частотой 100 имп/сек, длительность импульса 1 мсек, амплитуда, по напряжению 0,2—4 в, по току 0,1—0,8 мА. Опыты выполнялись на 34 кошках, которым были вживлены электроды в подбугорье по координатам атласа Джаспера и Аймон-Марсана (1961). Всего было исследовано 106 точек, причем стимуляция 50 точек

оказалась нейтральной по подкрепляющим свойствам. СС вырабатывалась чаще при расположении электродов в латеральном гипоталамусе, особенно в области медиального продольного пучка переднего мозга, переднего гипоталамуса и в области периферической части супраоптического ядра. С 22 точек развивалась только реакция СС. Реакция выключения либо была нестабильной, либо вообще не вырабатывалась. Такие точки обычно относят к «чисто позитивным». Стимуляция 15 точек имела амбивалентные свойства. При этом животное в условиях локомоторной СС совершает циклы «включение — выключение» раздражения.

Об интенсивности и выраженности положительного подкрепления можно судить по частоте и длительности нажатий (педальная СС) и латентному периоду возвращения в «активный» отсек камеры (локомоторная СС). В ряде случаев педальная СС сопровождалась характерными для кошек проявлениями «удовольствия»: мурлыканьем, топтанием, зажимуриванием, ласканием к педали и стенкам камеры. При длительной (20—30 сек) непрерывной стимуляции этих точек наблюдались различные поведенческие реакции (охота, поиск, ориентировочное поведение), но почти никогда во время этого раздражения не возникало описанных выше признаков удовольствия. Не наблюдалось выраженного удовольствия и во время локомоторной СС. Латентный период выключения тока был сравнительно невелик. Однако он во всех случаях превышал длительность отдельных нажатий, т. е. «положительность» ощущений у этих животных, вероятно, связана с начальным моментом стимуляции. Такие явно выраженные признаки удовольствия отмечались только при стимуляции некоторых «чисто позитивных» точек. Если раздражение имело амбивалентный характер, то кошка методично нажимала на педаль, иногда оглядывалась, принюхивалась, обнюхивала педаль, но не проявляла явного удовольствия. Видимо, животное при свободном режиме стимуляции, само регулируя длительность стимула, «титрует» его «положительность». Ему легче это сделать при «чисто позитивной» стимуляции, так как при амбивалентных реакциях возникающий в период более длительного раздражения отрицательный или мотивационный компонент может повлиять на эффект «награды». Возможно, именно поэтому животное при данном типе СС выглядит более напряженным и внешние признаки удовольствия, характерные для кошек, выражены в меньшей степени.

Изучение негативно-подкрепляющих свойств стимуляции гипоталамуса

Негативно-подкрепляющие свойства оценивались по мотивационной реакции выключения электрического раздражения в челночной камере. Прыжок через барьер выключал

электрическую цепь. Максимальная длительность одного раздражения составляла 30 сек. Если в этот интервал не наблюдалось выключения, результат стимуляции считался отрицательным. Всего за опыт производилось 30—40 стимуляций и учитывалось количество раздражений, которое выключалось животным, и латентный период реакции выключения. Негативно-подкрепляющие свойства оценивались также в опытах с «наказанием»: голодное животное помещалось в камеру с едой и при приближении его к кормушке включалось центральное раздражение на 1—2 сек. Учитывалось число подходов к кормушке и характер поведения животного в этой ситуации.

Истинным проявлением отрицательности точки мы считали наличие наказующих свойств. Эти свойства электрического раздражения могут быть связаны с присутствием при электрической стимуляции неприятных ощущений, значительного дискомфорта, а также эмоциональных состояний тревоги, страха. Интересно, что реакция выключения тока в челночной камере в таких случаях вырабатывалась далеко не всегда. В ряде случаев во время раздражения подбугорья животные съеживались, забивались в угол камеры, но не совершали действий, необходимых для избавления от тока. О том, что стимуляция была явно негативной, можно было судить по тому, что кошки очень быстро прекращали подходы к кормушке, и даже через несколько дней в контрольных опытах, в этой же камере, латенция первого подхода к кормушке была увеличена, несмотря на длительную пищевую депривацию (24—48 час).

Реакцию выключения тока легко удавалось выработать только с «точек», стимуляция которых была не просто негативной, но и вызывала передвижение животного по камере. Само по себе двигательное возбуждение не было достаточным для выработки реакции выключения, даже после длительного обучения кошка продолжала во время стимуляции двигаться в активной половине камеры, не прыгая через барьер.

Выключение животными электрической стимуляции гипоталамуса Дойч, Хоукинд (1972) связывают с привыканием к действию электрического тока, с затуханием «положительности». Эта причина, вероятно, может играть роль при нестабильном выключении с непостоянным латентным периодом, когда животное может еще искать возможность повторения стимуляции в активном отсеке. Но в случаях выключения с постоянным и сравнительно небольшим латентным периодом, когда реакция выключения вырабатывалась после 2—5 сочетаний, эта причина сомнительна. Более вероятно, что в данном случае причиной стабильного и коротколатентного выключения стимуляции гипоталамуса является вовлечение в структуру реакции аверсивного компонента. Аверсия, очевидно, может быть связана или с неприятным ощущением, или с растущим мотивационным возбуждением, которое искусственно активируется при электрической

...ции и в отсут
...щения», приоб
...раженность эти
...ся в длительност
...весьма близко
...нажатия мо
...животные дово
...тельность нажат
...из кошек при
...тельности стиму
...но даже при так
...сразу развива
...ным компонентом
...даже через 0,5—
...стенке камеры, уп
...её насильствен
...отдельных на
...По-видимому, ко
...врит о раннем пр
...ивного компонента.
...равномерную и,
...дельных нажатий
...стимуляции происхо
...сти» раздражения
...ности.

Т
и

При стимуляции
в области латераль
ного продольного п
ния «охоты» (движ
лапах с опущенной
зипозрекция на сл
шения, реакция ата
уляции кошка от
12 точек (перивент
наблюдалась реак
по камере со встав
бежать, попытка
10 точек — чаще
характерной позой
атаками ушами, п
стакиванием, уб
сти (10 точек — в
требая провокация
...санием, ударами

стимуляции и в отсутствие целевого стимул-объекта, не находя «разрешения», приобретает аверсивные свойства.

Выраженность этих свойств в определенной степени отражается в длительности нажатий при педальной СС. Даже при СС весьма близко расположенных зон средняя длительность одного нажатия может значительно различаться. Интересно, что животные довольно упорно выбирают предпочтительную длительность нажатий, независимо от двигательных помех. Так, одна из кошек при подходе к педали при свободном режиме длительности стимуляции начинала обычно с коротких нажатий: но даже при такой кратковременной стимуляции этой точки мозга сразу развивалась реакция охоты с выраженным двигательным компонентом и кошку буквально «относило» от педали. Однако через 0,5—1 мин она находила позу (прислонялась к стенке камеры, упиралась свободными лапами), задерживающую её насильственное передвижение. После этого длительность отдельных нажатий увеличивалась с 0,5 до 25—30 сек.

По-видимому, короткая и стабильная длительность нажатий говорит о раннем присоединении к эффектам стимуляции аверсивного компонента. В ряде случаев мы наблюдали у животных неравномерную и, порой, очень значительную длительность отдельных нажатий. Возможно, в данном случае прерывание стимуляции происходит вследствие адаптации к «положительности» раздражения, а не связано с возникновением аверсивности.

Типы поведенческих реакций и их подкрепляющие свойства

При стимуляции 14 точек (табл. 1), чаще расположенных в области латерального гипоталамуса, особенно в зоне медиального продольного пучка переднего мозга, была получена реакция «охоты» (движение животного по камере на полусогнутых лапах с опущенной головой, тахипное, мидриаз, незначительная пилоэрекция на спине, кусание предметов, особенно движущихся, реакция атаки на мышь или крысу, к которым вне стимуляции кошка относилась индифферентно). При стимуляции 12 точек (перивентрикулярная зона, латеральный гипоталамус) наблюдалась реакция побега, характеризующаяся движением по камере со вставанием на задние лапы, поиском возможности убежать, попытками открыть дверь камеры. Реакция страха (6 точек — чаще перивентрикулярная область) проявлялась характерной позой с дугообразной спиной, пилоэрекцией, прижатыми ушами, при этом на провокацию животное отвечало отскакиванием, убеганием или съезживанием. При реакции ярости (10 точек — в основном область вентромедиального ядра) любая провокация приводила к атаке с шипением, рычанием, кусанием, ударами лап.

Таблица 1

Типы поведенческих реакций и их мотивационно-подкрепляющие характеристики

Мотивационно-подкрепляющие характеристики	Охота	Побег	Страх	Ярость	Ориентировочная реакция	Поиск	Двигательные реакции	Недовольство	Удовольствие	Без реакций	Всего „точек“
Позитивные	8	—	—	2	4	3	3	—	2	—	22
Негативные	—	9	6	—	—	—	—	4	—	—	19
Амбивалентные	4	3	—	—	1	5	2	—	—	—	15
Нейтральные	2	—	—	8	6	5	12	3	2	12	50
Всего „точек“	14	12	6	10	11	13	17	7	4	12	106

Если при длительной стимуляции (15—30 сек) вне оперантной камеры у животного возникала реакция охоты, то почти всегда (в 12 случаях из 14) с этих же точек вырабатывалась реакция СС. Ни в одном из опытов у этой группы кошек не отмечалось «чисто негативных» реакций. При реакциях побега в 9 случаях из 12 наблюдались «чисто негативные» реакции. Амбивалентные свойства имела стимуляция 3 точек.

В опытах, выполненных совместно с Э. Э. Звартау, было выявлено, что при градуальном повышении интенсивности стимуляции порог реакции выключения соответствует порогу характерных поведенческих проявлений реакции побега, т. е. мотивация, заставляющая животное искать выход из камеры, вынуждает его и выключать стимуляцию. Позитивный компонент при стимуляции тех «точек» мозга, откуда развивается реакция побега, вероятно, связан с начальным моментом раздражения, поскольку для реакции СС с этих точек характерна небольшая длительность отдельных нажатий.

Реакция побега многими авторами ассоциируется с реакцией страха. Однако очень сомнительна СС животного ради ощущения страха. По нашим данным, в условиях локомоторной СС три кота с реакцией побега после выключения раздражения возвращались для его повторения в «активный» отсек камеры. Стимуляция этих «точек» не имела наказующих свойств. Весьма вероятно, что реакция побега в части случаев может быть связана и с активацией моторных исполнительных систем, без захвата специфических негативных эмоциональных состояний. Такая элементарная мотивация убегания, лишенная отрицательной эмоциональной окраски, может заставить животное выключать стимуляцию, чтобы освободиться от нарастающего

драйва, но она не
отличие от сильн
Мендельсон (19
ущую мотиваци
полне вероятно
мотивация «бегств
ментарная исполн
лять стабильное
выключения, по-ви
ние ни мотивации
тивации «кусания
сходные, вызванны
как с амбивалентн
Возможно в данно
единением к эфф
нента. Реакция ст
в наших опытах и
от реакции ярост
(8 точек), а в 2 сл

Таким образом
туру вызванных по
составляющими ли
экспериментальны
лось, главным обр
ствами электричес
мости от условий
как побуждающая
выключения) или
вация подбугорья
реакции (педальн
(опыты с «наказан

ФАРМАКОЛОГИЧЕ

Изучение отно
жительного и отр
данных для объ
эффектов препара
нальной симптома
и пристрастия к з
чество работ, пос
достаточно полног
личных поведенчес
нений. Как вид
лованиях очень
повышающий уч

Двигательные реак- ции	Недовольство	Удовольствие
3	—	2
—	4	—
2	—	—
12	3	2
17	7	4

сек) вне опер
охоты, то
к вырабатывс
группы кошек
реакциях п
«активные» реа
точек.

Э. Звартау,
интенсивности
зует порогу к
бега, т. е. м
в камеры, в
ый компонент
зывается реа
гом раздраж
ктерна небо

нируется с
животного
иях локомо
ния раздраж
й» отсек кам
х свойств. Ва
может быть
х систем, без
ьных состо
ищенная отр
тавить жив
от нараста

драйва, но она не может обладать наказующими свойствами, в отличие от сильной отрицательной эмоции страха.

Мендельсон (1969) считает причиной выключения тока растущую мотивацию, не находящую разрешения. Эта причина вполне вероятна для реакции побега. В этом случае растущая мотивация «бегства», обусловленная тревогой, страхом, или элементарная исполнительная мотивация убегания могут обеспечивать стабильное выключение стимуляции. Однако причиной выключения, по-видимому, не может быть постоянное возрастание ни мотивации охоты, ни элементарной исполнительной мотивации «кусания» (грызения), т. к. мы наблюдали внешне сходные, вызванные стимуляцией подбугорья, реакции охоты как с амбивалентными, так и «чисто позитивными» свойствами. Возможно в данном случае выключение тока связано с присоединением к эффектам раздражения отрицательного компонента. Реакция страха, вызванная стимуляцией гипоталамуса, в наших опытах имела «чисто негативные» свойства, в отличие от реакции ярости, которая была в основном нейтральной (8 точек), а в 2 случаях даже позитивной.

Таким образом, подкрепляющие компоненты входят в структуру вызванных поведенческих реакций, являясь необходимыми составляющими любого поведенческого акта. В использованных экспериментальных ситуациях поведение животного определялось, главным образом, мотивационно-подкрепляющими свойствами электрического раздражения гипоталамуса. В зависимости от условий опыта, центральное раздражение выступало как побуждающая причина для поведенческой реакции (реакция выключения) или как подкрепление. В последнем случае активация подбугорья способствует продолжению инструментальной реакции (педальная и локомоторная СС) или препятствует ей (опыты с «наказанием»).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПОДКРЕПЛЯЮЩИХ СВОЙСТВ СТИМУЛЯЦИИ ГИПОТАЛАМУСА

Изучение отношения психотропных средств к системам положительного и отрицательного подкрепления может дать много данных для объяснения антиманиакального, антифобического эффектов препаратов, вызываемой ими побочной психоэмоциональной симптоматики, а также причин развития привыкания и пристрастия к этим веществам. Несмотря на огромное количество работ, посвященных этому вопросу, не было проведено достаточно полного сравнительного исследования эффектов различных психодепрессантов в отношении подкрепляющих компонентов поведенческих реакций, вызванных центральной стимуляцией. Как видно из табл. 2, в фармакологических исследованиях очень редко используется свободный режим СС, позволяющий учитывать длительность отдельных нажатий, хотя

Таблица 2

Влияние нейрорепсихотропных средств на системы „награды“ и „наказания“

Препарат	Доза (мг/кг)	Вид животных	Действие на позит. эффекты (частота нажатий при педаль- ной СС)	Действие на негативные эффекты		Авторы, год публикации
				Метод оценки	Эффект	
Амфетамин	0,5—2	Крысы	↑	Не изучалось		Стейн, 1962а, 1964а; Маргулис, 1969; Лакоза, 1971
	2 4—8	"	↓, ↑ ↓	То же		Домино, Олдз М, 1972 " "
Ипрониазид	25	Крысы	↑, 0	Не изучалось		Стейн, 1964а
	100	"	↓, 0	" "		" 1964а
Имипрамин	<10	Крысы	0	Не изучалось		Стейн, 1962а
	>10	"	↓	" "		" 1962а
Хлорпромазин (аминазин)	0,3—3	Крысы	↓	Не изучалось		Стейн, 1962а, 1964б; Маргулис, 1969; Во- робьева, 1971
	1,5—15		↓	Пассивное избегание стимуляции вентроме- диального ядра гипота- ламуса	0	Толмасская и соавт., 1967; Литвинова, 1971
	1—2	Кролики	↓	Избегание стимуляции медиального гипотала- муса (на др. животных)	↓	Гороян, Калюжный, 1969
	1—2	Собаки	↓	Не изучалось		Макаренко, 1973

	Доза (мг/кг)	Вид животных	Действие на позит. эффекты (частота нажатий при педаль- ной СС)	Действие на негативные эффекты		Авторы, год публикации
				Метод оценки	Эффект	
Эфедрин	5—7	Крысы	↑	Не изучалось		Макаренко, 1964

1—2

Кролики

↓

стимуляции вентроме-
диального ядра гипота-
ламуса

Избегание стимуляции
медиального гипотала-
муса (на др. животных)
Не изучалось

↓

Гороян, Калюжный,
1969

Продолжение

Препарат	Доза (мг/кг)	Вид животных	Действие на позит. эффекты (частота нажатий при педаль- ной СС)	Действие на негативные эффекты		Авторы, год публикации
				Метод оценки	Эффект	
Эфедрин	5—7	Крысы	↑	Не изучалось		Макаренко, 1964
Резерпин	1	Крысы	↓	Не изучалось		Стейн, 1962a
Скополамин	0,1—0,2	Кролики	↓	Избегание электриче- ской стимуляции меди- ального гипоталамуса Не изучалось То же "	0, ↑	Гороян, Калюжный, 1969 Лакоза, 1971 Домино, Олдз. М., 1972 Прадхан, Кэмэт, 1972 Домино, Олдз. М., 1972
	1 0,05—5	Крысы "	0 ↑			
	2—8	"	↓			
Метилскопола- мин	0,05—0,5	Крысы	↓ ↑	Не изучалось		Прадхан, Кэмэт, 1972
Амизил	10 6—10	Крысы "	↑ ↑, 0	Не изучалось Пассивное избегание стимуляции медиального гипоталамуса	↓	Лакоза, 1971 Литвинова, 1971
Метамизил	0,1	Собаки	↓	Не изучалось		Крауз, Лапина, 1972

Препарат	Доза (мг/кг)	Вид животных	Действие на позит. эффекты (частота нажатий при педаль- ной СС)	Действие на негативные эффекты		Авторы, год публикации
				Метод оценки	Эффект	
Атропин, ме- тиллатропин Атропин	0,2	Собаки	0	Не изучалось		Старк, Бойд, 1963
	1—5	Крысы	↓, 0 ↑			Бенешова, 1969; Прадхан, Кэмэт, 1973
Хлордиазепок- сид (либриум)	5	Крысы	↑, ↓	Избегание электриче- ской стимуляции по- крышки среднего мозга	0	Олдз М., 1966
	0,4—10	"	↑	Пассивное избегание стимуляции медиального гипоталамуса	↓	Толмасская и соавт., 1967; Сегал и соавт., 1969; Литвинова, 1971
	15	"	↑, ↓	Выключение электри- ческой стимуляции тех же точек	↓	Панксепп и соавт., 1970
	2,5 40	"	↑ ↓	Не изучалось		Домино, Олдз М., 1972 " " " 1972
Диазепам (валиум)	5	Крысы	↑	Избегание электриче- ской стимуляции по- крышки среднего мозга	↓	Олдз М., 1966
	0,1—5	"	↑	Пассивное избегание стимуляции медиального гипоталамуса	↓	Литвинова, 1971

Препарат	Доза (мг/кг)	Вид животных	Действие на позит. эффекты (частота нажатий при педаль- ной СС)	Действие на негативные эффекты		Авторы, год публикации
				Метод оценки	Эффект	
	8—15	Крысы	0, ↑, ↓	Не изучалось		Стейн, 19626, 1964a; Могенсон, 1964 Стейн, 19626

Препарат	Доза (мг/кг)	Вид животных	Действие на позит. эффекты (частота нажатий при педаль- ной СС)	Действие на негативные эффекты		Авторы, год публикации
				Метод оценки	Эффект	
Пентобарбитал (нембутал)	8—15	Крысы	0, ↑, ↓	Не изучалось		Стейн, 1962б, 1964а; Могенсон, 1964 Стейн, 1962б
	7—10	"	Длитель- ность нажатий ↑, 0	" "		
Алкоголь	5 мл	Крысы	↓ Длитель- ность нажатий	Не изучалось		Макаренко, 1961
	1,500	"	↑ ↓	Избегание электри- ческой стимуляции по- крышки среднего мозга	↓	Олдз М., 1966

Обозначения: ↑ — активация или увеличение, ↓ — угнетение или уменьшение, 0 — отсутствие эффекта.

именно длительность, а не частота нажатий, раньше и точнее отражает изменение взаимоотношений позитивного и негативного эффектов стимуляции.

Большинство исследователей рассматривает влияние препаратов только на позитивные свойства стимуляции без учета негативных, а если они и оцениваются, то при стимуляции других, заведомо «негативных» зон. Естественно, что в таких условиях нельзя судить о взаимоотношениях этих систем. Так, например, Гороян и Калюжный (1969) изучали систему положительного подкрепления по реакции СС латерального гипоталамуса, а систему «наказания» — по реакции избегания электрической стимуляции медиального гипоталамуса, причем опыты проводились на разных животных. Аналогичен подход и в других работах (Олдз, 1966; Толмасская и соавт., 1967; Сегал и соавт., 1968). Однако в большинстве случаев эффекты стимуляции не имеют мономодального характера. К тому же, топографически отдаленные элементы систем «награды» и «наказания», вероятно, имеют разные функциональные, морфологические и нейрохимические особенности, что может определить различную чувствительность их к нейротропным средствам. Поэтому в настоящей работе действие психотропных средств исследовалось в условиях, позволяющих оценивать в одном опыте как «награждающие», так и «наказующие» характеристики одной и той же «точки» при одинаковых параметрах стимуляции. Были выбраны препараты, с одной стороны, широко применяемые в клинике, а с другой — либо менее подробно проверенные на экспериментальных моделях (галоперидол), либо по разным причинам противоречиво представленные в литературе (нембутал, элениум).

Галоперидол. Известно, что галоперидол обладает выраженной антиманиакальной активностью (Темков, Киров, 1971). Можно предположить, что причиной маниакального возбуждения (восторженная настроенность, восприятие окружающего в розовом свете, переоценка особенностей и значения собственной личности) является повышение активности системы «поощрения». Тесная связь и взаимозависимость систем «поощрения» и мотиваций обуславливает при этом гиперсексуальность, повышенный аппетит и назойливое стремление к контактированию с окружающими.

Галоперидол (0,1—0,4 мг/кг) оказывал угнетающее действие на реакции СС (рис. 17), выраженность которого была пропорциональна дозе. Это угнетение у животных и с амбивалентными и с «чисто позитивными» реакциями проявлялось в уменьшении как частоты нажатий на педаль, так и общего времени нахождения под током. Средняя длительность одного нажатия либо уменьшалась, либо не изменялась.

Взаимоотношение позитивно-подкрепляющего и аверсивного компонентов отчетливо прослеживалось в ситуации локо-

торного с
после введе
время возвр
от вообще
его прих
вну камер
щения прев

сек А
2
1

Б
200
100
25

Рис. 17. Вли
на реакцию
ст

А — по оси ор
тельность одно
по левой оси
ажатий на пе
баки), по прав
ше время пр
светлые сто
самостимуляци
абсцисс — доз

ствия», сопро
под влиянием
совершенно н
тающего влия
зации мозга.
после введени
ее стимуляци
ины каме
Заказ 7

моторного самораздражения (рис. 18). Так, например, у кота № 1 после введения галоперидола в дозе 3 мг/кг изменилось только время возвращения в активный отсек камеры. В 40% случаев кот вообще не возвращался для получения нового раздражения и его приходилось переносить через барьер в активную половину камеры, а в остальных случаях латентный период возвращения превышал исходный в 2 раза. Проявления «удоволь-

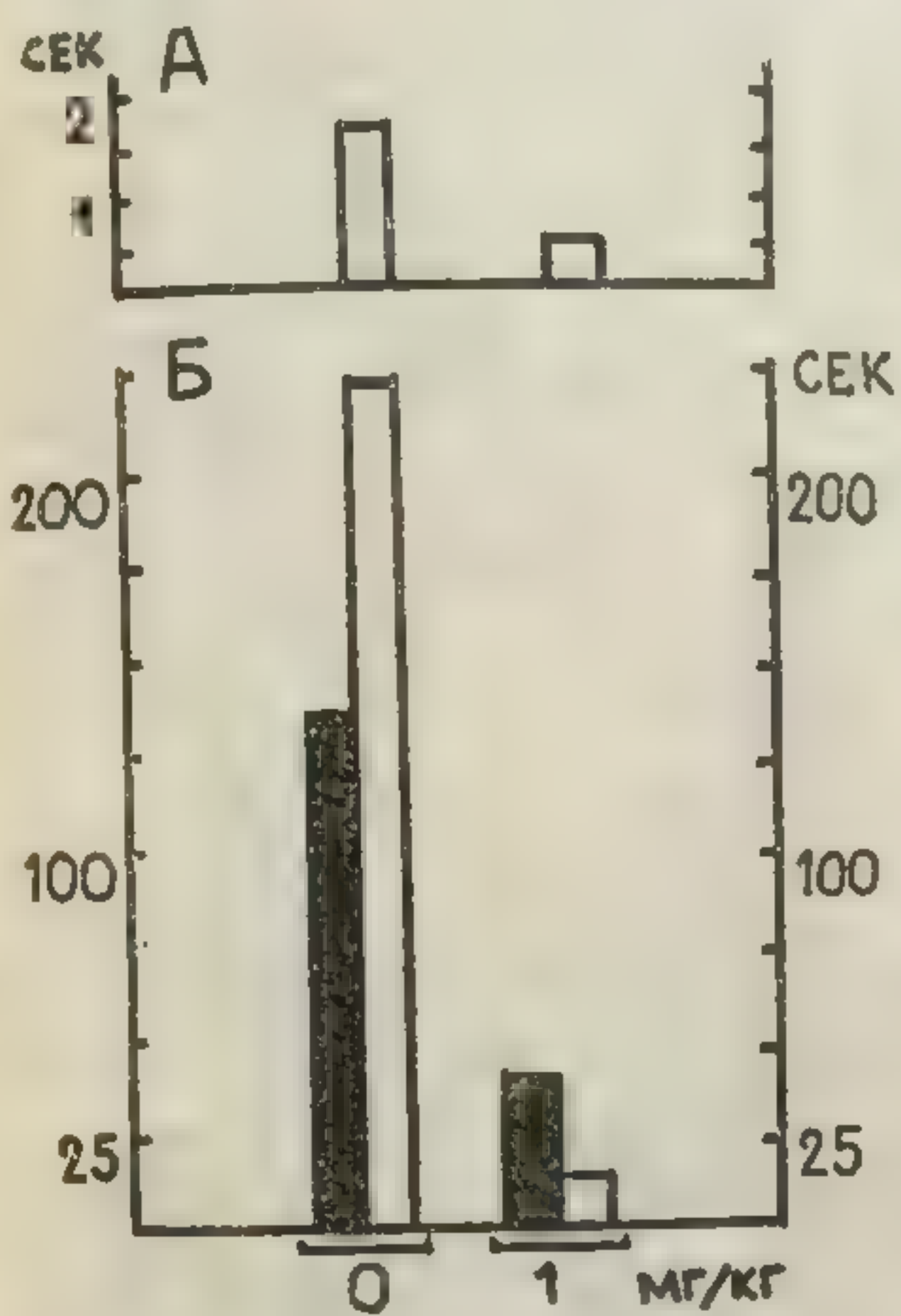


Рис. 17. Влияние галоперидола на реакцию педальной самостимуляции

А — по оси ординат — средняя длительность одного нажатия в сек, Б — по левой оси ординат — количество нажатий на педаль (темные столбики), по правой оси ординат — общее время пребывания под током (светлые столбики) в сек за сеанс самостимуляции (10 мин). По оси абсцисс — дозы препарата в мг/кг

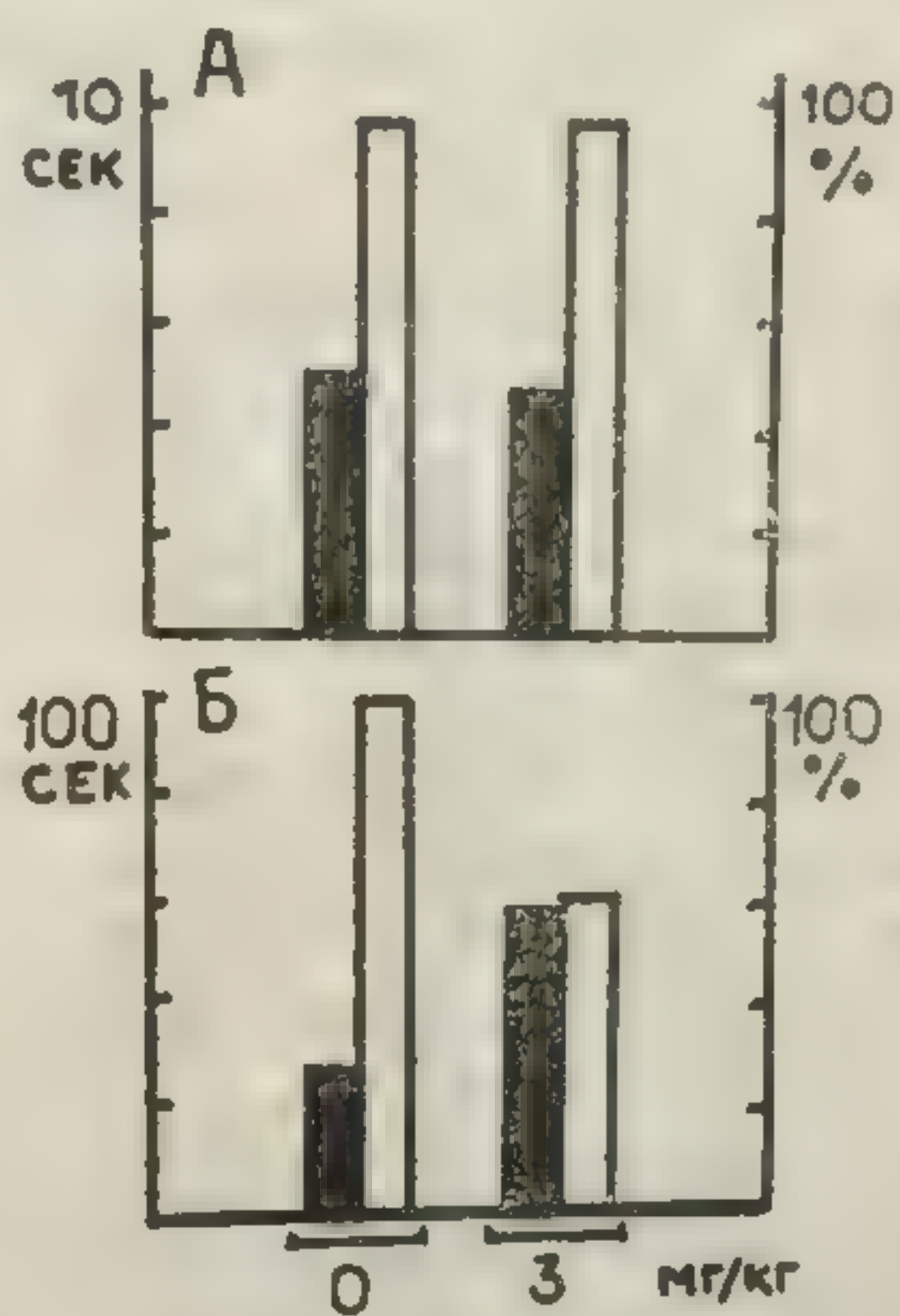


Рис. 18. Влияние галоперидола на реакцию локомоторной самостимуляции

А — реакция выключения тока: по левой оси ординат — латентный период (темные столбики). По правой оси ординат — количество выполненных реакций (светлые столбики) — в процентах к общему числу стимуляций. Б — реакция возвращения в активный отсек. По левой оси ординат — латентный период (темные столбики). По правой оси ординат — количество выполненных реакций (светлые столбики) — в процентах к общему числу стимуляций

ствия», сопровождающие у некоторых животных реакцию СС, под влиянием галоперидола значительно редуцировались или совершенно исчезали. В то же время не было выявлено угнетающего влияния галоперидола на негативные свойства стимуляции мозга. Так, в условиях локомоторной СС кот № 1 (рис. 18) после введения галоперидола (3 мг/кг) продолжал выключать все стимуляции, выпрыгивая через барьер из активной половины камеры.

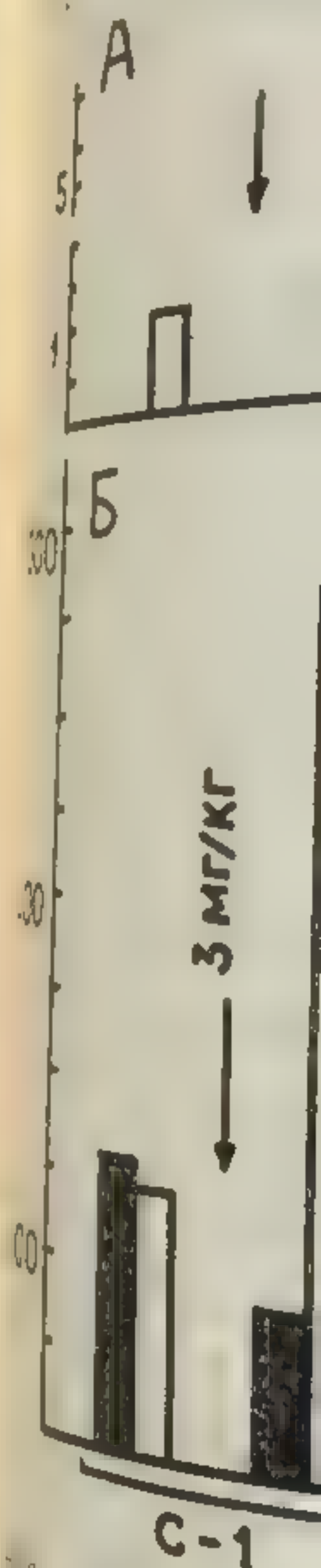
У некоторых животных после введения больших доз галоперидола (3—4 мг/кг) развивалась значительная каталепсия. Однако, при включении раздражения они, с трудом перебирая лапами, сразу же устремлялись к барьеру, упорно карабкались на него, не в силах прыгнуть, и с трудом перебравшись через барьер, сразу застывали в характерной расслабленной позе. Таким образом, некоторое увеличение латентного периода происходило только из-за двигательных нарушений, но не из-за снижения восприятия животным «негативности» раздражения.

В дозах 1—3 мг/кг галоперидол даже увеличивал интенсивность «наказующих» свойств электрического тока: понижался порог «наказующей» стимуляции, уменьшалось число подходов к кормушке. При увеличении дозы (4 мг/кг) животное в камере вообще не реагировало на кормушку, развивалась выраженная апатичность, каталепсия. Голодный кот сидел опустив голову в кормушку, но не брал пищу, хотя в свободных условиях голодное животное после введения галоперидола в дозе 4 мг/кг, несмотря на каталепсию, всё же медленно съедает предложенный корм.

Таким образом, галоперидол не только не уменьшает активности системы «наказания» даже при развитии общеугнетающего эффекта, но видимо может активировать эту систему. Это косвенно подтверждается некоторыми клиническими данными, свидетельствующими, что галоперидол особенно действенен при состояниях, характеризующихся психомоторным беспокойством, возбуждением, агрессивностью. Производные бутирофенона не эффективны при состояниях страха. Под влиянием активных доз галоперидола (10—20 мг в сутки) через две недели у больных отмечается нарастание «внутренней психической напряженности», несмотря на то, что явления возбуждения подавлены (Мадьяр, 1967). У больных уменьшается подвижность, они лежат в постели, наступает дисфория, связанная с умеренным чувством страха. Галоперидол относится к тем нейролептикам, которые чаще всего вызывают нейролептическую депрессию (Темков, Киров, 1971).

Нембутал. Известно выраженное эйфоризирующее действие барбитуратов, которые используются в клинических исследованиях, в основном, в целях растормаживания (Халецкий, 1947; Трауготт и соавт., 1961; Телешевская, 1969; Ластинг, 1972). Однако применение этих препаратов ограничивается возможностью развития пристрастия со значительной физической зависимостью. В экспериментах на животных действие барбитуратов на реакцию самостимуляции изучалось, в основном, в плане связи самораздражения с судорожной активностью. В опытах Рейда и соавт. (1964) во всех случаях отмечалось увеличение частоты СС под действием фенобарбитала. По Могенсону (1964) у части крыс под действием нембутала (15 мг/кг) частота нажатий недостоверно снижалась, у других — значительно повыша-

здесь. Стейн
востую наж
10 мг/кг) у
тей, а у д
В наших
влия
различными



с. 19. Влияние
педальн
результаты о
и К-5). Об
рис. 19). При
дения под т
альность одн
которых случа
нембутала
д током и с
ятий при это
алиние на
ам, что заст
ли эксперим
ждение, час
налось стре
педали.

лась. Стейн (1962 б), используя метод со свободной длительностью нажатий на педаль, определил, что нембутал (7—10 мг/кг) у ряда крыс увеличивал длительность отдельных нажатий, а у других уменьшал или не изменял её.

В наших опытах нембутал оказывал выраженное стимулирующее влияние на реакцию самораздражения у кошек с различными мотивационно-подкрепляющими характеристиками

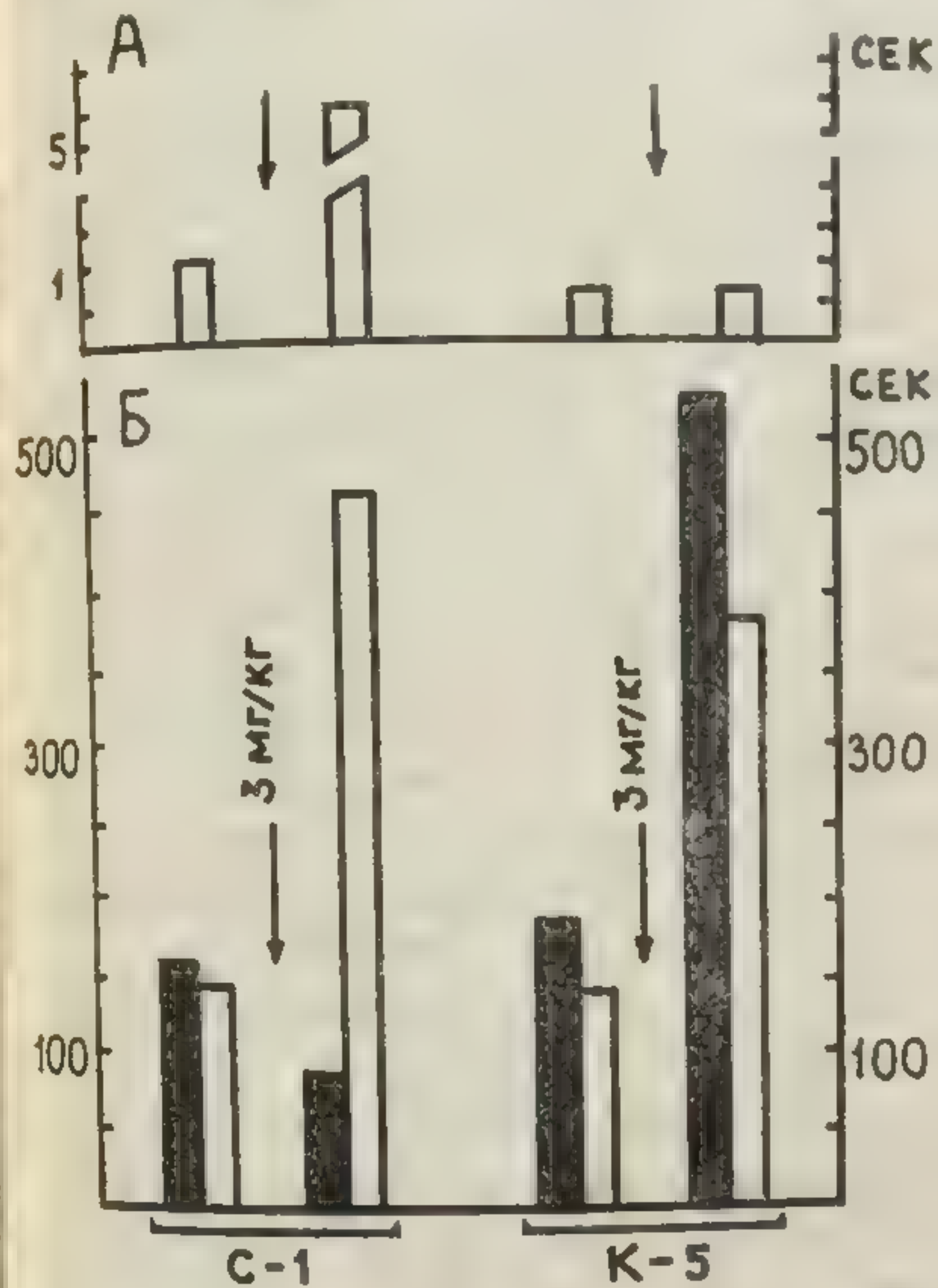


Рис. 19. Влияние нембутала на реакцию педальной самостимуляции

(Даны результаты опытов на двух животных — С-1 и К-5). Обозначения как на рис. 17

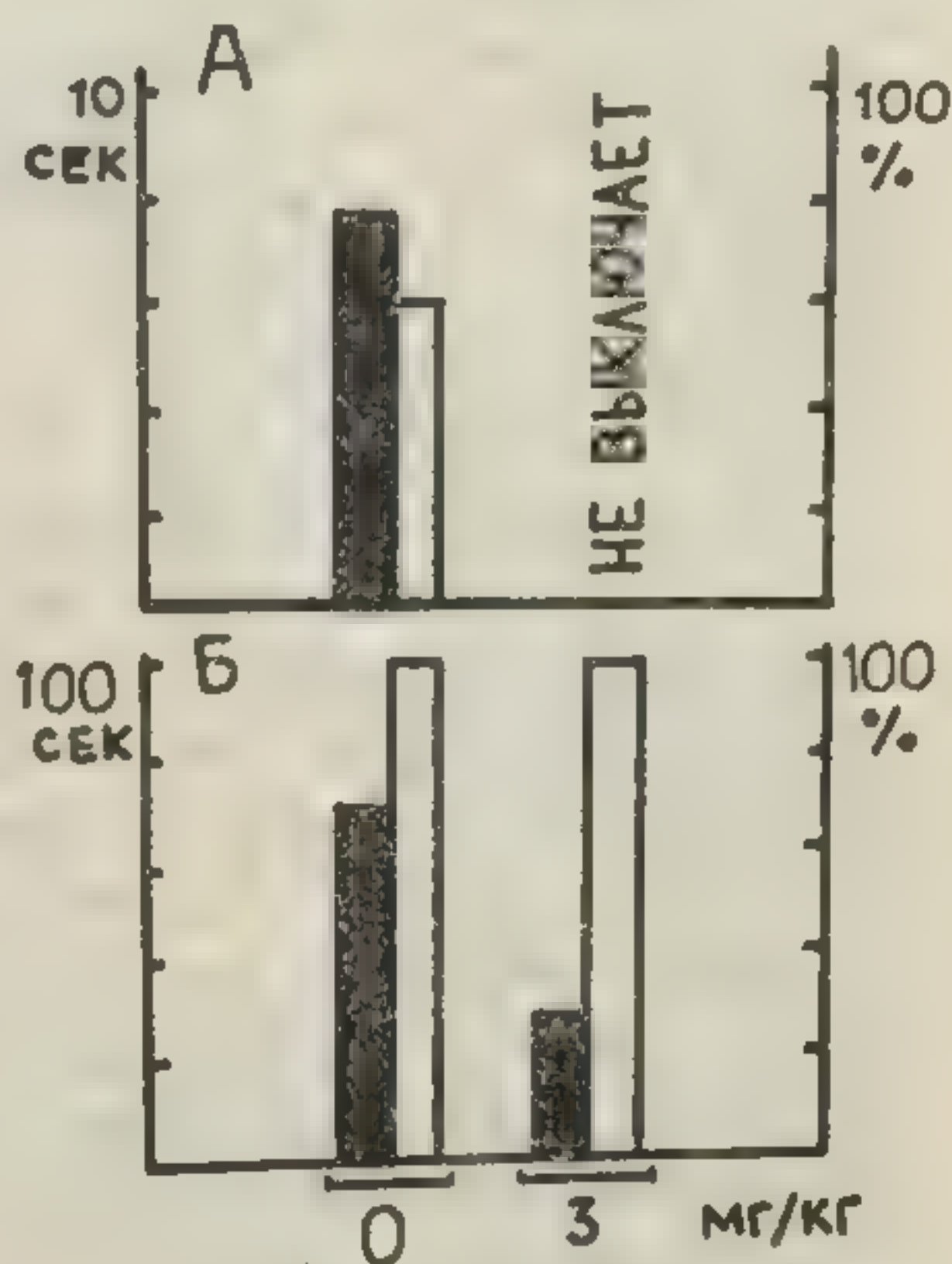


Рис. 20. Влияние нембутала на реакцию локомоторной самостимуляции

Обозначения как на рис. 18

(рис. 19). При этом обычно увеличивалось и общее время нахождения под током и частота нажатий (кот К-5). Средняя длительность одного нажатия могла остаться без изменения. В некоторых случаях облегчение реакции самостимуляции под влиянием нембутала проявлялось увеличением времени пребывания под током и средней длительности одного нажатия. Частота нажатий при этом могла и не меняться или уменьшаться (кот С-1). Удлинение нажатий в ряде случаев было настолько выражено, что заставляло думать о развитии привыкания. Однако, если экспериментатор произвольно размыкал электрическую цепь, то неизменно наблюдалась резкая реакция животного: возбуждение, частые нажатия на педаль. Во всех случаях увеличивалось стремление животного к экспериментальной камере, к педали.

Влияние нембутала на аверсивные и позитивные компоненты стимуляции хорошо прослеживалось в опытах с локомоторной СС (рис. 20). До введения препарата реакция выключения у данного животного осуществлялась в 60% всех стимуляций со средним латентным периодом 8,4 сек. После введения нембутала активного выключения стимуляции не наблюдалось (по окончании 30 сек раздражения животное переносили в неактивную половину камеры). Возвращение к месту раздражения происходило значительно быстрее, чем в контроле.

Выраженное угнетающее действие нембутал проявил в опытах с «наказанием». После введения 3 мг/кг нембутала животное без колебаний подходит к кормушке, и хотя при некоторых стимуляциях отходит от еды, но затем вновь возвращается и даже ест во время раздражения. При оценке этих фактов необходимо однако учитывать значительное усиление пищевой мотивации под влиянием нембутала. Так, по данным Джекобс, Фаррел (1971) небольшие дозы пентобарбитала (8—9,5 мг/кг) вызывают у сытых крыс повышение потребления пищи, эквивалентное таковому при 24-х часовом голодании. В наших опытах также отмечалось увеличение количества потребляемой пищи и даже некоторое облегчение пищедобывательного рефлекса от нембутала в дозах 1—3 мг/кг. Однако нембутал столь значительно повышал порог «наказующего» эффекта, что это нельзя связать лишь с повышением конкурирующей мотивации.

Таким образом, нембутал оказывает выраженное стимулирующее действие на систему «награды» и уменьшает «наказующие» свойства электрической стимуляции. Этим может объясняться значительный эйфоризирующий эффект барбитуратов и быстрое развитие пристрастия к ним. Угнетение активного избегания происходило уже в дозах 1—3 мг/кг. По литературным данным известно, что в дозах до 3 мг/кг рефлекторные пищедобывательные реакции не изменяются или даже несколько облегчаются (Петряевская, 1970). В нашей лаборатории (опыты В. Н. Кузнецовой) показано, что нембутал в дозах 1—3 мг/кг не нарушает, а даже облегчает протекание условных оборонительных реакций. Следовательно, угнетение активного избегания связано не с нарушением оценочных, ассоциативных функций, а с понижением чувствительности структур системы «наказания» к электрическому раздражению. Об этом же говорят и опыты Э. Э. Звартау (см. статью в настоящем сборнике), в которых нембутал (3 мг/кг) заметно повышал порог оборонительных реакций, вызванных стимуляцией гипоталамуса.

Способность барбитуратов снижать возбудимость системы «наказания», обуславливает их применение в клинике при состояниях тревоги, страха (Катц, 1972; Кертеси, 1972). Однако, надо отметить, что при некотором повышении доз барбитуратов легко возникают нейротоксические эффекты. Имеются экспериментальные данные о влиянии нембутала на конфликтную си-

туацию только в нейротоксических, но не в терапевтических дозах (Вайли и соавт., 1971). У котов после введения нембутала в дозах 3—5 мг/кг часто наблюдается значительная атаксия.

Элениум. Элениум (либрий, хлордиазепоксид), как и другие бензодиазепины, успешно подавляет тревогу, страх, беспокойство, раздражительность невротического генеза. Описано привыкание и пристрастие к бензодиазепиновым производным (Джагацпаян, Клыгуль, 1971). Под действием производных бензодиазепина снижается острота реакций на окружающие раздражители, утихают волнение, беспокойство, «внутреннее напряжение», появляется своеобразная индифферентность к стрессовым ситуациям, успокоенность и безразличие ко многим беспокоившим ранее переживаниям (Александровский и соавт., 1972). Эти препараты особенно эффективны при неврозах с состояниями тревоги и страха. По данным Прокудина (1967), элениум и седуксен вызывают успокоение больных, снижают страх, тревогу и беспокойство без появления адинамии, сонливости, замедленности интеллектуальных процессов, улучшают социальную приспособленность больных.

В экспериментах на кошках после введения элениума в дозах 1—3—5 мг/кг мы наблюдали повышение активности животных, возросшее стремление к экспериментальной камере, в которой производились опыты с СС. При малейшей попытке задержать животное, отвлечь, кот отвечает шипением, рычанием, защитной реакцией, хотя раньше он никогда не вел себя так с экспериментатором. В камере кот устремляется к педали и в процессе самостимуляции постепенно успокаивается. После сеанса самораздражения его можно спокойно взять на руки, он мурлычет, ласкается к экспериментатору, расслаблен. Создается впечатление, что элениум как бы снимает влияние сдерживающих ситуационных факторов. Животное уверенно стремится к удовлетворению потребности, игнорируя факторы, ранее пугавшие, сдерживавшие его. Животное под действием элениума может, например, зашипеть на доминирующего в группе кота, если тот встанет на пути к кормушке, но если ему ничто не мешает, то оно спокойно, расслаблено и проявляет все признаки «удовольствия». Данные многих авторов говорят об усилении СС под влиянием малых и средних доз либрия (М. Олдз, 1966; Сепгал и соавт., 1968; Доминио, М. Олдз, 1972). Панксепп и соавт. (1970) отмечали увеличение частоты СС только с амбивалентных точек, при угнетении СС с точек чисто позитивных.

В наших опытах элениум в дозах 1—3 и 10 мг/кг значительно облегчал реакцию СС и с амбивалентных, и с «чисто позитивных» точек, что проявлялось в увеличении частоты нажатий на педаль (рис. 21). Общее время пребывания под током возрастало либо незначительно, либо пропорционально возрастающей частоте нажатий. Средняя длительность одного нажатия практически не менялась. В условиях локомоторной СС (рис. 22)

эленум значительно уменьшает латентный период возвращения в активную часть камеры и практически не меняет (даже скорее уменьшает, чем увеличивает) время выключения стимуляции. Однако эленум в дозе 3 мг/кг снимает эффект наказующего раздражения мозга. Животное постоянно идет к кормушке, несмотря на наказующую электрическую стимуляцию, берет зубами мясо, при раздражении рычит, оглядывается, иногда отходит в сторону, но продолжает есть.

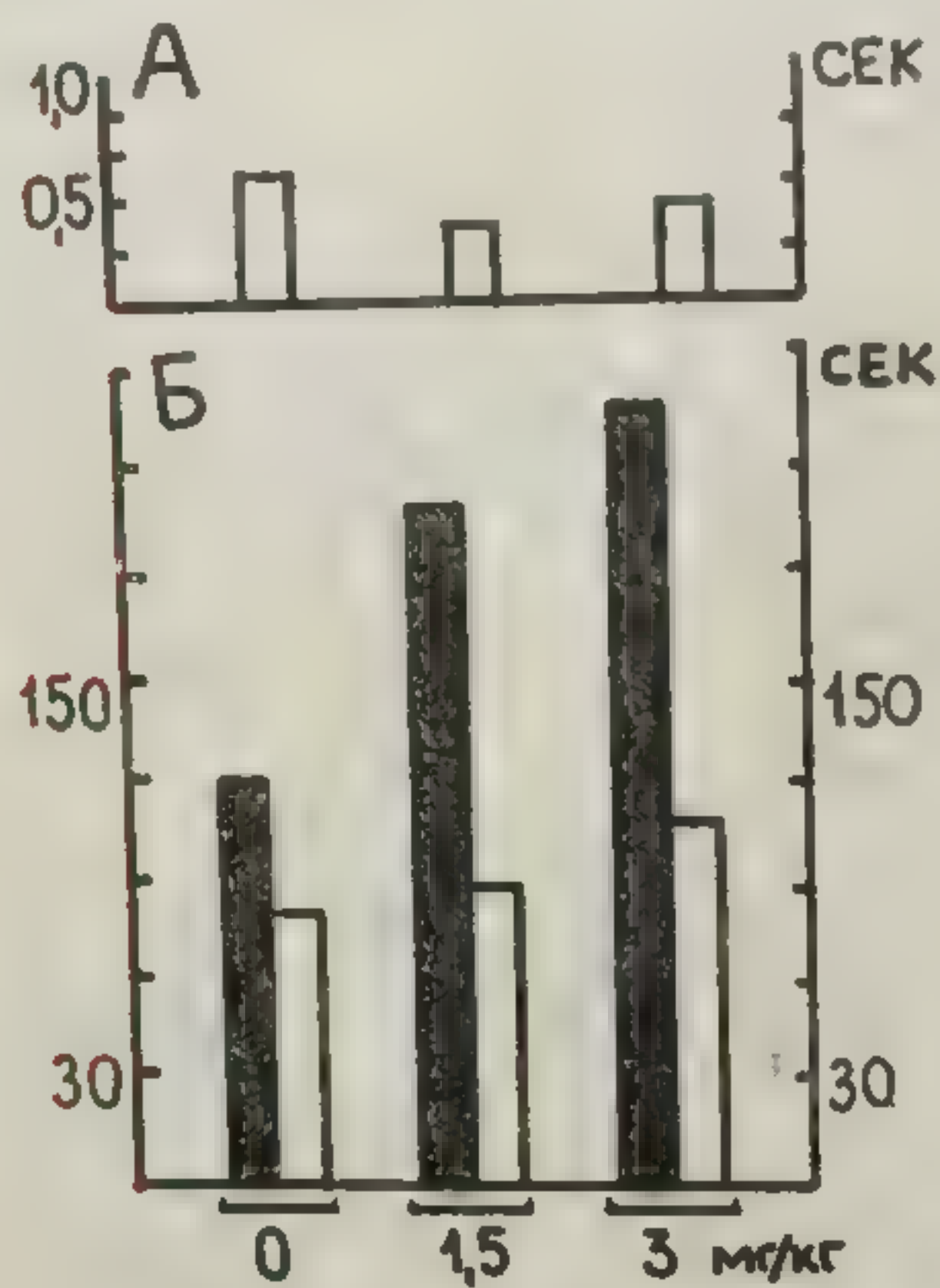


Рис. 21. Влияние элениума на реакцию педальной самостимуляции
Обозначения как на рис. 17

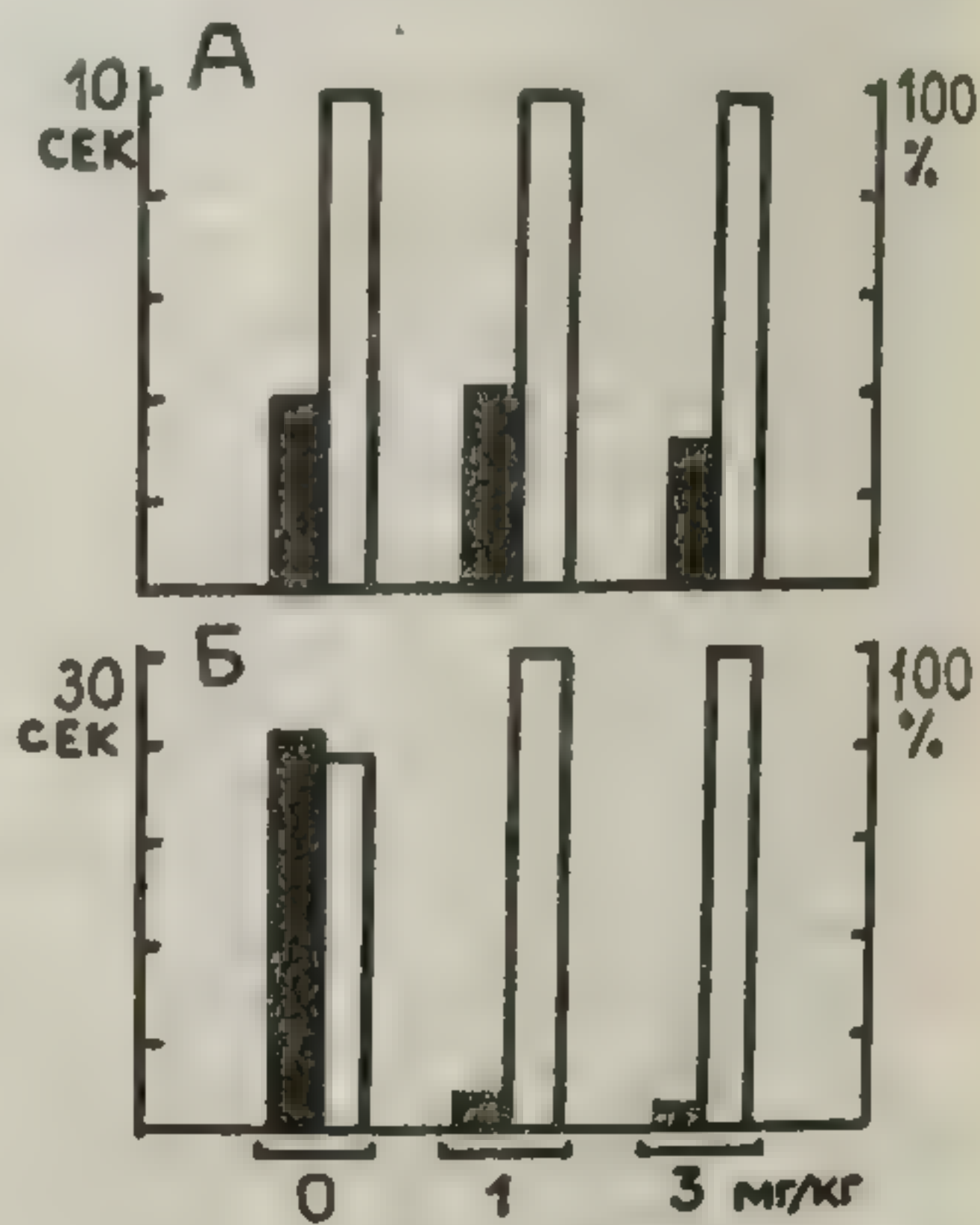


Рис. 22. Влияние элениума на реакцию локомоторной самостимуляции
Обозначения как на рис. 18

На основании некоторых литературных и собственных данных можно предполагать, что эленум не имеет прямого угнетающего действия на восприятие наказующего стимула. Для подтверждения этого положения и сравнения эффектов элениума и нембутала мы сопоставили влияние обоих препаратов на реакции, вызванные стимуляцией одной и той же «точки». Раздражение этой точки было примечательно тем, что: 1) вызывало стойкую реакцию выключения, 2) приводило к эффекту «наказания» и 3) естественно, было неэффективно при выработке СС. По всем показателям это была «чисто негативная» точка, однако, стимуляция её вызывала, видимо, и скрытый позитивный эффект, «заглушенный» аверсивным. Оба препарата (рис. 23) настолько облегчали позитивный компонент, что у животного возникла реакция возвращения, которая ранее не наблюдалась. На реакцию выключения они влияли по разному. Нембутал значительно увеличивал латентный период выключе-

ния, а в дозе 5 мг/кг практически не менял положительную аверсивность точки. Но если препарат возвращает к пище...

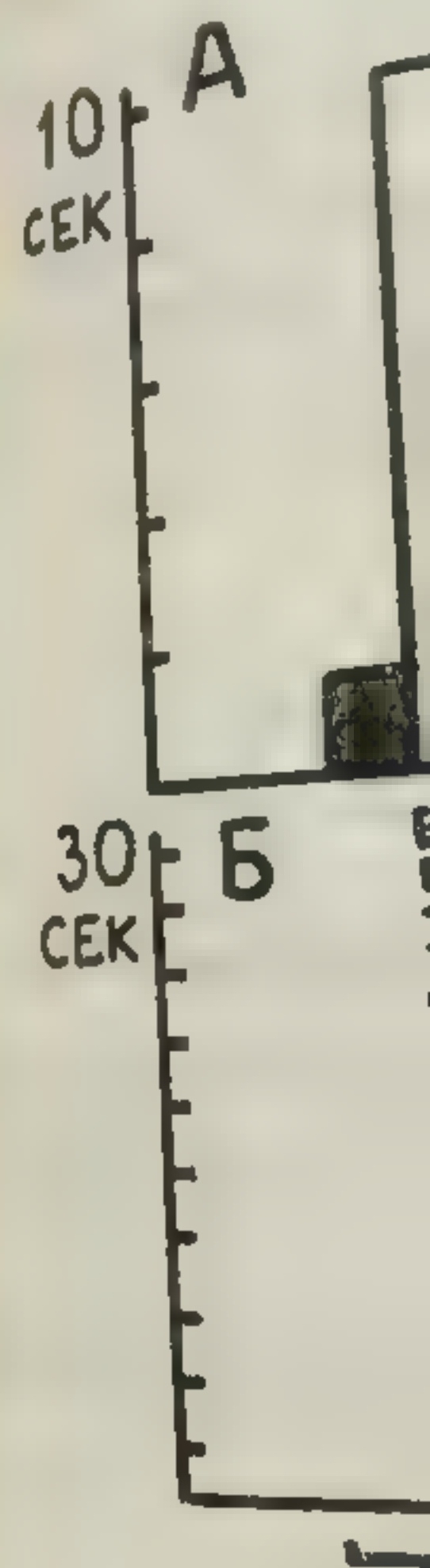


Рис. 23. Влияние элениума на реакцию локомоторной самостимуляции

Негативная реакция после элениума латентный период или локомоторных с «наказанием», шипением, едой пищу. действие элениума ощущения, несомненно, системы «позитивной». По данным в ситуации...

ния, а в дозе 5 мг/кг выключение стало непостоянным. Элениум практически не влиял на время выключения. Итак, элениум усиливает положительный компонент вызванной реакции, не ослабляя аверсивности стимуляции. Однако в этом же опыте та же доза элениума сняла наказующие свойства стимуляции этой точки. Но если вспомнить, что под действием элениума возникает возвращение в активный отсек камеры, то участвовавшие подходы к пище можно трактовать как СС животного.

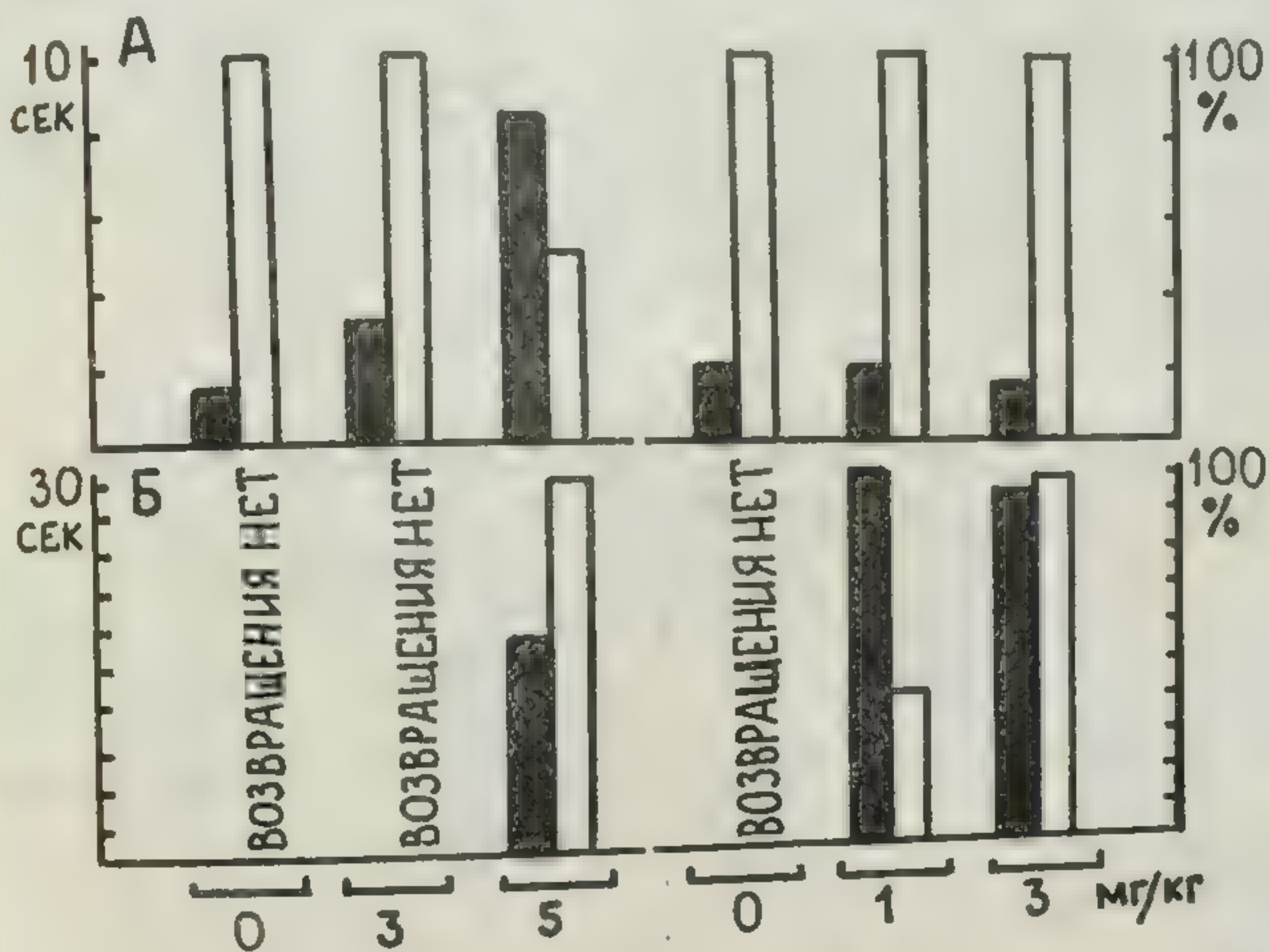


Рис. 23. Влияние нембутала (слева) и элениума (справа) на реакцию локомоторной самостимуляции
Обозначения как рис. 18

Негативную стимуляцию кот явно продолжает ощущать и после элениума. Вследствие снятия суетливости и беспокойства латентный период выключения в условиях челночной камеры или локомоторной самостимуляции даже укорачивается. В опытах с «наказанием» кот под влиянием элениума (1—3 мг/кг) реагирует на каждое включение тока угрожающим оглядыванием, шипением, но это не мешает ему идти к кормушке и поедать пищу. Создается впечатление, что антифобическое действие элениума связано не столько с уменьшением неприятного ощущения, сколько с изменением отношения к нему. И в этом, несомненно, не последнюю роль играет повышение активности системы «поощрения».

По данным Панксепп и соавт. (1970) хлордиазепоксид в ситуации «постоянного избегания» по Сидману увеличивает

латентный период выключения стимуляции амбивалентных точек. Однако данный вариант методики имеет специфические особенности, связанные с режимом включения аверсивного раздражителя, а именно: электрическое раздражение производится через фиксированные временные интервалы и животное, нажимая на педаль, задерживает подачу очередной серии импульсов на 10 сек. В этом случае присутствие позитивного компонента (амбивалентная реакция), который усиливается под действием хлордиазепоксида, может вызвать удлинение латенции инструментальной реакции (нажатие на педаль), которая выключает стимуляцию и задерживает новую серию импульсов. Наряду с этими данными в литературе существуют и сходные с нашими наблюдения об отсутствии действия элениума на реакцию выключения центральной стимуляции (М. Олдз, 1966) и о повышении порога реакции пассивного избегания (Сегал и соавт., 1968).

Таблица 3

Действие препаратов на мотивационно-подкрепляющие свойства стимуляции гипоталамуса

Препарат	Доза (мг/кг)	Педальная СС		Локомоторная СС		Наказу- ющие эффекты
		число нажатий	длитель- ность одного нажатия	выклю- чение	возвраще- ние	
Галоперидол	1—3	↓	↓, 0	↑, 0	↓	↑, 0
Нембутал	1—3	↑	↑, 0	↓	↑	↓
Элениум	1—3	↑	0	↑, 0	↑	↓

Обозначения: ↑ — активация или увеличение, ↓ — угнетение или уменьшение, 0 — отсутствие эффекта.

Результаты изучения действия психотропных средств на системы положительного и отрицательного подкрепления суммированы в таблице 3. Угнетающее влияние галоперидола на реакцию самостимуляции и отсутствие аналогичного действия на наказующие свойства стимуляции и на реакцию выключения, говорит о подавляющем эффекте галоперидола в отношении системы «награды», но не «наказания». Нембутал значительно усиливал положительные свойства электрического раздражения (облегчение реакции самостимуляции), подавлял негативные свойства (действие на реакцию «наказания» и латентный период выключения стимуляции). Элениум, не уменьшая восприятие животными отрицательных свойств стимуляции, значительно повышает активность системы «поощрения» (облегчение педальной и локомоторной СС).

Поскольку
счете связан
имеющих оп
дачи, понима
зависит от в
«поощрения»
подкрепления
сивно, одна
Во многом
сложными,
ствиями (со
муляторов, р
явления «н
упрощенно
скими и физ
нас исследо
ния» и «нак
Поскольку з
довалось (т
системы «нака
щей работе
(норадрена
самостояте
Используй
5-окситрип
предшестве
Получен
относитель
цию СС.

Амантадин
Триптофан
5-окситрип
L-дофа
L-дофа

Обозначен

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ МОНОАМИНОВ В СИСТЕМАХ «ПООЩРЕНИЯ» И «НАКАЗАНИЯ»

Поскольку эффект психотропных препаратов в конечном счете связан с изменением функций нейрональных систем, имеющих определенные химические типы синаптической передачи, понимание вопросов фармакологии процесса подкрепления зависит от выявления нейрохимической специфики механизмов «поощрения» и «наказания». Работы по нейрохимии систем подкрепления в настоящее время проводятся довольно интенсивно, однако имеющиеся данные весьма противоречивы. Во многом это обусловлено тем, что наряду с методически сложными, многокомпонентными нейрохимическими воздействиями (сочетанное применение энзимных ингибиторов и стимуляторов, рецепторно-активных соединений и т. д.), сами проявления «награды — наказания» зачастую рассматриваются упрощенно и изолированно, вне связи со всеми их поведенческими и физиологическими особенностями. Именно это побудило нас исследовать нейрохимические особенности систем «поощрения» и «наказания» на разработанных физиологических моделях. Поскольку значение адрен- и холинергических систем уже исследовалось (так, Стейн, 1968, постулировал холинергичность системы «наказания» и адренергичность — «поощрения»), в настоящей работе специально изучалась роль отдельных моноаминов (норадреналина, дофамина, серотонина), которым приписывают самостоятельные медиаторные функции в ЦНС.

Использовались предшественники серотонина триптофан и 5-окситриптофан (5-ОТФ), дофаминиметик амантадин и предшественник норадреналина и дофамина l-ДОФА.

Полученные результаты суммированы в таблице 4. Только относительно небольшие дозы триптофана активировали реакцию СС. Во всем исследованном диапазоне доз амантадин,

Таблица 4

Влияние препаратов на позитивные и негативные эффекты стимуляции гипоталамуса

Вещество	Доза (мг/кг)	Позитивные эффекты	Негативные эффекты
Амантадин	5—15	↓ ↓	↓
Триптофан	20—50	↑ 0	↓
5-окситриптофан	20—40	↓	0
l-дофа	10	↓	↑
l-дофа	20—60	↓ ↓	

Обозначения: ↑ — активация, ↓ — угнетение, 0 — отсутствие эффекта.

1-ДОФА и 5-ОТФ приводили к угнетению СС. Применение амантадина на фоне галоперидола вызывало еще более значительное торможение реакции СС, тогда как 1-ДОФА и, в особенности, 5-ОТФ значительно уменьшали или даже полностью предупреждали угнетающее действие галоперидола на pedalную СС.

И. П. Лапин и Г. Ф. Оксенкруг (1969) выдвинули гипотезу о возможной ведущей роли центральных серотонинергических процессов в механизмах действия антидепрессивных и антиманиакальных средств. Затем были получены прямые данные о серотониннегативном эффекте таких антиманиакальных препаратов, как галоперидол и литий (Оксенкруг, 1970). Результаты нашей работы указывают на важность не только норадреналина, но и серотонина для функционирования системы положительного подкрепления. Выявлено также большое значение серотониннегативного компонента (наряду с адренонегативным) в угнетающем действии галоперидола на систему «поощрения».

Для проявления негативных свойств стимуляции гипоталамуса оказались важными также различные виды моноаминов. Порог «наказующего» раздражения гипоталамуса, латентный период реакции избавления от тока возрастали при введении амантадина и триптофана и уменьшались при введении 1-ДОФА, что свидетельствует о функциональной однонаправленности в деятельности дофамин- и серотонинергических структур, участвующих в формировании эффекта негативного подкрепления. Интересно, что этот эффект зависел от локализации электродов: с некоторых «точек» гипоталамуса после введения амантадина наблюдалось усиление моторных компонентов реакции, вызванной электрическим раздражением, и параллельно с этим возрастание аверсивности. В опытах с совместным применением указанных препаратов и галоперидола был обнаружен антагонизм галоперидола в отношении систем «наказания» только с амантадином, но не с триптофаном.

Таким образом, было установлено, что и система «поощрения» и система «наказания» имеют сложную полимодальную нейрохимическую организацию и связаны со всеми изученными моноаминами. По-видимому, для нормального функционирования этих систем необходима определенная взаимосвязь медиаторов.

Проведенное исследование представляет интерес также в плане выяснения нейрохимических механизмов действия отдельных психотропных средств. Так, основным в нейрохимических механизмах галоперидола считается дофаминнегативный, в меньшей степени — адренонегативный и очень незначительным и маловыраженным считается серотониннегативный эффект (Валзелли, 1972). Однако, результаты настоящей работы показывают, что вмешательство галоперидола в серотонинергические процессы имеет достаточно существенное значение, по крайней мере, в его влиянии на эффекты подкрепления. Таким образом,

угнетающее влияние галоперидола на систему положительного подкрепления, вероятно, зависит от серотонино- и адренонегативных эффектов этого препарата, а его активирующее влияние на систему «наказания» связано с дофаминонегативным действием.

Данных о нейрохимических механизмах действия двух других использованных в этой работе препаратов в литературе очень немного. В последние годы появились исследования, посвященные выявлению эффектов бензодиазепинов в отношении моноаминов мозга (Феннесси, Ли, 1972; Валзелли, 1972; Вайс и соавт., 1972). Известны данные о замедлении кругооборота отдельных моноаминов под действием бензодиазепинов. Но существующих фактов пока явно недостаточно, чтобы сделать заключение о специфическом нейрохимическом механизме действия этих препаратов. Еще сложнее представить нейрохимические механизмы влияния нембутала, хотя в литературе можно найти отдельные исследования этого вопроса (Фридман, Уолкер, 1964; Лидбринк и соавт., 1972).

Таким образом, литературные данные и результаты собственных экспериментов показывают сложность нейрофизиологических и нейрохимических механизмов систем «поощрения» и «наказания». Особенно существенно то, что при электрической стимуляции мозга, в связи с особенностями самого метода искусственного раздражения, выявлены самые разнообразные комбинации подкрепляющих эффектов, иногда не соответствующие экспрессивным проявлениям вызванных реакций. Это важно учитывать при использовании подобных тест-моделей в психофармакологии, поскольку оценка эффекта стимуляции в терминах «приятно — неприятно» только по внешним проявлениям может быть ошибочной и привести к неадекватным заключениям. Различное влияние психодепрессантов на альтернативные виды подкрепления имеет существенное значение в их фармакологических эффектах и определенную корреляцию с клиническими особенностями действия. Как в эффектах психотропных препаратов, так и в физиологической деятельности систем подкрепления большую роль играют моноаминергические нейрональные системы, причем различные моноамины (нор-адреналин, допамин, серотонин) выполняют неодинаковые функции в этих процессах.

СИСТЕМНЫЙ ПРИНЦИП ОЦЕНКИ ЭФФЕКТОВ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА МОДЕЛИ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПИЩЕДОБЫВАТЕЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Н. В. ПЕТРЯЕВСКАЯ, Б. В. АНДРЕЕВ

Одним из объективных методов оценки действия нейротропных средств на высшую нервную деятельность является метод условных рефлексов. Фармакологические исследования условно-рефлекторной деятельности, начатые еще в лаборатории И. П. Павлова и продолженные его учениками, позволили получить новые сведения о механизмах действия ряда препаратов, дали возможность сделать выводы о взаимоотношении процессов возбуждения и торможения, выявили различия в действии нейротропных средств в зависимости от функционального состояния центральной нервной системы. Однако, подводя итоги развития фармакологии высшей нервной деятельности за 20-летний период, В. К. Федоров (1951) в своем обзоре отметил, что включение в круг исследований новых фармакологических соединений мало обогатило фармакологию, так как исследователи ограничивались только констатацией факта повышения или понижения величины положительных и тормозных рефлексов. В более поздних работах по изучению влияния психотропных веществ на условнорефлекторное поведение (см. обзоры: Якобсен, 1959; Дьюс, Морзе, 1961; Кук, Келлехер, 1963; Цобкалло, 1963; Михельсон, 1963; Калюжный, 1964; Ильюченко, 1972 и др.), как правило, также оценивается только сам факт наличия или отсутствия эффекта препарата на условнорефлекторную реакцию. Подобная трактовка экспериментальных данных, безусловно, представляет интерес для скрининга, для определения специфических особенностей в действии различных групп психотропных соединений, но мало что вносит в дальнейшее изучение как механизма их действия, так и в изучение организации поведенческих реакций.

Для развития психофармакологии большое значение может иметь системный принцип исследования (Анохин, 1935—1973), получивший широкое распространение в работах физиологического плана, но почти не используемый в фармакологическом эксперименте. Именно системный подход открывает новые возможности для выявления принципиальной направленности действия психотропных средств на различные нейрофизиологические процессы, лежащие в основе поведенческого акта.

Основной 3
функциональной
жений без
я. Однако
ва обнаруж
типсхотиче
действие (Тем
сихопатологи
действием пр
то и определ
действий на
ческого акта.
работе, где с
зующий ком
сложное целе

ПИЩЕДОВ КАК

В качестве
использовала
Голодный к
перепрыгива
двух коридо
и получал п
дору возвра
Не стереоти
ренцировочн
влялось «ос
кролика в
сигнала, и
целый комп
ющихся от
предпусков
афферентн
Сущест
ние эмоци
потребност
ного в ме
голодно ж
мотивации
период ре
стоит у ба
вается в
поведенче
дания», п
ность сов
условного

Основной задачей психофармакологии является управление эмоциональной сферой, нормализация психопатологических проявлений без нарушения адаптивного, целесообразного поведения. Однако в процессе психофармакологического вмешательства обнаруживается, помимо седативного, транквилизирующего, антипсихотического эффектов, также и психодислептическое действие (Темков, Киров, 1971), определяемое в клинике как психопатологические проявления, связанные с «собственным» действием препаратов (Авруцкий, 1964, 1967; Гурович, 1967), что и определяет необходимость отдельного анализа этих воздействий на адекватных экспериментальных моделях поведенческого акта. Такой принцип и был использован в настоящей работе, где оценивался как дислептический, так и транквилизирующий компонент действия ряда психотропных веществ на сложное целенаправленное поведение кролика.

ПИЩЕДОБЫВАТЕЛЬНАЯ УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНАЯ РЕАКЦИЯ КАК МОДЕЛЬ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПОВЕДЕНИЯ

В качестве модели сложного целенаправленного поведения использовалась инструментальная пищедобывательная реакция. Голодный кролик по условному сигналу (свет лампы 60 вт) перепрыгивал через барьер, подбегал к кольцу по одному из двух коридоров, дергал кольцо (на определенную длину — 3 см) и получал подкорм (2 г капусты), после чего по другому коридору возвращался за барьер, где также получал подкрепление. Не стереотипно (4—6 раз за сеанс опыта) предъявлялся дифференцировочный сигнал (свет красной лампы) и 2 раза осуществлялось «острое» (однократное) неподкрепление. При помещении кролика в камеру, еще до применения пускового (условного) сигнала, и далее, в межсигнальные периоды, наблюдался целый комплекс эмоционально-поведенческих проявлений, являющихся отражением возникновения в нервной системе готовой предпусковой интеграции, включающей в себя все компоненты афферентного синтеза, за исключением пусковой афферентации. Существует представление (Симонов, 1970), что возникнове-

ние эмоции связано с потребностью, что эмоция отражает силу потребности. Действительно, эмоциональное поведение животного в межсигнальный период тем ярче выражено, чем более голодно животное. Так, у кроликов при достаточной степени мотивации (голодание в течение 1,5—2 суток) в межсигнальный период регистрируется следующая реакция: кролик возбужден, стоит у барьера, периодически встает лапами на барьер, вытягивается вперед, следит за движениями экспериментатора. Эти поведенческие проявления были названы нами «реакцией ожидания», поскольку все поведение животного отражает его готовность совершить действие, для выполнения которого недостает условного сигнала. Можно предполагать, что эта готовность

выполнить инструментальную реакцию для получения подкрепления является состоянием с преобладанием положительной эмоции. Чем больше обучено животное, чем большее число раз в данной ситуации оно удовлетворяло эту потребность, тем в большей степени положительный компонент представлен в акцепторе результатов действия (Судаков, 1971). Таким образом, можно представить, что появление «реакции ожидания» (положительное эмоциональное возбуждение) связано с представлением о будущем подкреплении.

Известно, что такие состояния как голод, жажда, страх, обычно сопровождаются отрицательными эмоциями. Смысл возникновения этой эмоции — мобилизация усилий животного на удовлетворение возникшей потребности. Усиление отрицательной эмоции происходит всякий раз, когда результаты деятельности организма во внешней среде не удовлетворяют исходную потребность. При наблюдении за поведением животного в период до условного сигнала, кроме «реакции ожидания», у голодных кроликов регистрируются спонтанные выпрыгивания из-за барьера (кролик не дергает кольцо, быстро возвращается за барьер) и полноценные межсигнальные реакции (выполняется вся инструментальная реакция при отсутствии условного сигнала). Обычно наличие межсигнальных реакций является показателем того, что условный рефлекс еще не образовался. В наших опытах появление межсигнальных реакций не было следствием недостаточного обучения (в опыт брались животные, у которых при суточном голодании не удавалось практически зарегистрировать этих проявлений), а являлось, скорее всего, поведенческим отражением отрицательного эмоционального состояния, сопровождающего пищевую мотивацию. Отрицательная эмоция в этой ситуации, хотя и способствует выполнению инструментальной реакции, однако при этом нарушается адекватность поведения, поскольку реакция совершается и в отсутствии пускового сигнала, а следовательно, не подкрепляется.

Появление межсигнальных реакций указывает на то, что сильное мотивационное и эмоциональное возбуждение приводит к распаду сложной интеграции обстановочной и пусковой афферентации и обстановочные раздражители, создающие скрытую предпусковую интеграцию, становятся пусковыми сигналами.

Поведенческие проявления самой инструментальной реакции (прыжок, побежка, дергание кольца, возвращение за барьер) с позиции функциональной системы есть не что иное, как выполнение принятого решения для достижения цели на основе афферентного синтеза. Причем, если первая часть реакции (прыжок, побежка, дергание кольца) запускается и направляется условным сигналом, то вторая ее часть (возвращение за барьер) происходит только на основании внутреннего плана, без внешнего сигнала о необходимости последующего действия. Кроме того, можно предположить, что из всего комплекса двигатель-

актов, вхо
именно, дер
реплением. Р
реакции (выде
регламентиров
приводит к о
ждает живос
равильность
остоянно кон
формация
соответствует
зультатов дей
дается за ба
ответствие (с
ого действия
кролик резко
пытается дост
связаны, оче
ального сост
Выполнен
на способнос
вационном п
сокий уровень
пищевую мот
дифференцир
оценка отри

ДЕЙСТВ

В малых
инструмента
седуксен (О
очередь изм
ридол в мал
действия. С
спонтанных
истинных м
растанием
удаётся зар
ное, съев
быстро взв
кает весь
седуксена
ний, так
интенсивно
вает влиян

ных актов, входящих в инструментальную реакцию, только один, а именно, дергание кольца, связывается у животного с подкреплением. Выполнение этого компонента инструментальной реакции (выдергивание кольца на необходимую длину) строго регламентировано заданной программой, нарушение которой приводит к отсутствию подкрепления, что, в свою очередь, побуждает животное сразу же исправить ошибку. Таким образом, правильность выполнения этой части инструментальной реакции постоянно контролируется оценочными системами мозга. Если информация о параметрах полученного результата полностью соответствует запрограммированным свойствам акцептора результатов действия, животное, получив подкорм, быстро возвращается за барьер. Если же обнаруживается определенное несоответствие (однократное неподкрепление правильно выполненного действия), то регистрируется реакция «рассогласования»: кролик резко дергает несколько раз кольцо, царапает кормушку, пытается достать пищу. Поведенческие проявления этой реакции связаны, очевидно, с возникновением отрицательного эмоционального состояния.

Выполнение дифференцировки может, очевидно, указывать на способность животного анализировать разнородную в мотивационном плане внешнюю информацию. Обнаружено, что высокий уровень эмоционального возбуждения, сопровождающего пищевую мотивацию, может нарушать правильность выполнения дифференцировки. Изменяется, таким образом, адекватная оценка отрицательного в мотивационном плане сигнала.

ДЕЙСТВИЕ СКОПОЛАМИНА, ГАЛОПЕРИДОЛА, СЕДУКСЕНА И НЕМБУТАЛА НА МЕЖСИГНАЛЬНОЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

В малых дозах, не вызывающих никаких видимых изменений инструментальной реакции, скополамин ($0,01-0,05 \text{ мг/кг}$), седуксен ($0,2-0,3 \text{ мг/кг}$) и нембутал ($1-3 \text{ мг/кг}$) в первую очередь изменяют межсигнальное поведение (табл. 1). Галоперидол в малых дозах ($0,02-0,04 \text{ мг/кг}$) не оказывает подобного действия. Скополамин вызывает отчетливое увеличение числа спонтанных выпрыгиваний из-за барьера, тогда как число истинных межсигнальных реакций уменьшается. В связи с возрастанием двигательной активности кролика практически не удается зарегистрировать «реакцию ожидания», так как животное, съев подкорм за барьером, немедленно выпрыгивает, быстро возвращается обратно, снова выпрыгивает и так протекает весь период до включения условного сигнала. Эффект седуксена проявляется в угнетении как спонтанных выпрыгиваний, так и межсигнальных реакций. Нембутал снижает их интенсивность. В отличие от нембутала, который не оказывает влияния на «реакцию ожидания», седуксен вызывает ее

Т а б л и ц а 2

Т а б л и ц а

Влияние галоперидола, скополамина, седуксена и нембутала на условнорефлекторную пищедобывательную реакцию и дифференцировку

Т а б л и ц а 2

Ученых доз
мужских
уменьш
межсигн
соверше
введенн
«Реакция
снижается
в отлн
спонт
Имеет место
сильных реакш
ожидан
-12 мг/кг) вы
в межсигн
изменения в 7
изученных пр
толамина (0,
тола: кролик к
него мордой, т
зращение жи
вырывает от 10-
ряде сочетани
обще отсутству
но у кормушк
зять пол и ст
ляются ошибк
ведения наблю
реакций. Гс
фрмер, дерган
префекторных
Под влиянием
тата (10—12
дается также
линия (кролик
происходит и замед
мышечного на ф
разв не может
Дифференци
изменяется
нарушаются
закрепления,
Закан

угнетение. Создается впечатление, что кролик не будет выполнять инструментальную реакцию, поскольку спокойно сидит в углу камеры, однако на предъявление условного сигнала реакция протекает так же, как и до введения вещества.

В больших дозах эти препараты вызывают более отчетливые изменения межсигнального поведения. Так, скополамин (0,1—0,2 мг/кг) уменьшает как спонтанные выпрыгивания, так и истинные межсигнальные реакции, причем, если в контроле после их совершения кролик быстро возвращается за барьер, то после введения скополамина происходит задержка возвращения. «Реакция ожидания» или полностью подавляется, или резко снижается по интенсивности. Галоперидол (0,08—0,1 мг/кг), в отличие от скополамина, не вызывает отчетливого уменьшения спонтанных выпрыгиваний и межсигнальных реакций. Имеет место даже тенденция к увеличению числа межсигнальных реакций. Наряду с этим, снижается интенсивность «реакции ожидания». Седуксен (0,5—0,7 мг/кг) и нембутал (10—12 мг/кг) вызывают полное угнетение поведенческих проявлений в межсигнальный период (кролик сидит, дремлет).

Изменения в течении инструментальной реакции при введении изученных препаратов отражены в таблице 2. Под влиянием скополамина (0,1—0,2 мг/кг) меняется характер дергания кольца: кролик кусает, жует кольцо или просто дотрагивается до него мордой, после чего обнюхивает кормушку. Нарушается возвращение животного за барьер. Длительность задержки варьирует от 10—20 сек до 3—6 мин (в контроле 3—5 сек). В ряде сочетаний самостоятельное возвращение за барьер вообще отсутствует. В этот период времени кролик сидит спокойно у кормушки или недалеко от нее, может умываться, облизывать пол и стены камеры. При возвращении за барьер появляются ошибки в выборе коридора. На фоне этих изменений поведения наблюдается частичное выпадение условнорефлекторных реакций. Галоперидол (0,05—0,08 мг/кг) также изменяет характер дергания кольца, увеличивает время возвращения за барьер, кролик при возвращении путает коридоры, часть условнорефлекторных реакций не выполняется.

Под влиянием больших доз седуксена (0,5—0,7 мг/кг) и нембутала (10—12 мг/кг), при наличии инструментальной реакции, удается также наблюдать изменения в характере дергания кольца (кролик не может выдернуть кольцо на необходимую длину) и замедление возвращения за барьер. Однако все это происходит на фоне резкого нарушения координации движений и мышечного тонуса: кролик «заваливается», падает, ползет, сразу не может перепрыгнуть через барьер.

Дифференцировка под влиянием исследованных препаратов изменяется разнонаправленно. Скополамин и галоперидол ее нарушают. На сигнал, свидетельствующий об отсутствии подкрепления, как правило, совершается полноценная

инструментальная реакция. Седуксен и нембутал или улучшают (если дифференцировка не достигала в контроле 100%), или не меняют дифференцировку.

Угнетение поведенческих компонентов реакции «рассогласования» наблюдалось при введении всех препаратов, однако только у седуксена этот эффект проявлялся в малых дозах.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ЗВЕНЬЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПИЩЕДОБЫВАТЕЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Нарушения условнорефлекторного поведения, развивающиеся под влиянием исследованных веществ, могут быть обусловлены воздействием на различные звенья функциональной системы поведенческого акта, в частности, на мотивацию, эмоциональное возбуждение, систему оценки и коррекции ошибок.

Уровень мотивационного возбуждения. Литературные данные по этому вопросу достаточно противоречивы, поскольку, как правило, не указывается, на каком фоне пищевой мотивации проводилось тестирование эффектов фармакологических веществ.

Показано нарушение условнорефлекторного поведения при действии М-холинолитиков, что связывается с подавлением холинергических механизмов пищевого мотивационного возбуждения (Брейди, 1959; Калюжный, Захарова, 1966; Черемных-Алексеев, 1972 и др.). В то же время отмечено (Аничков, 1963; Купалов и соавт., 1964; Селиванова, 1969; Ле Доварек, 1972; Муравьева, Селиванова, 1973), что антихолинергические вещества нарушают пищедобывательные рефлексы, не изменяя при этом безусловных реакций потребления пищи. Клинические данные не дают указаний на угнетение пищевого рефлекса в результате действия холинолитиков (Трауготт и соавт., 1968). Г. Я. Авруцкий и А. И. Степанян-Тараканова (1970) считают, что нейролептики не затормаживают самого влечения к пище и воде, однако при этом они существенно видоизменяют поведение. По данным В. И. Савчука (1967) галоперидол в дозе 1—2 мг/кг, нарушая двигательные пищевые рефлексы у собак, не угнетает пищевой возбудимости. Показано также (см. статью Е. Б. Катковой и К. Г. Гельдыева в настоящем сборнике), что галоперидол в дозе 0,1 мг/кг, нарушая условнорефлекторное пищедобывательное поведение крыс, не изменяет уровень пищевой мотивации. Известно, что бензодиазепиновые производные увеличивают количество съеденной пищи у голодных животных (Олдз, 1970), однако специфичность этого эффекта подвергается сомнению (Вихляев, Клыгуль, 1968). Нембутал в малых дозах также увеличивает количество поедаемой пищи за фиксированный интервал времени (Петряевская, 1971), что мо-

жет быть связано со способностью барбитуратов угнетать нисходящие кортикофугальные тормозные влияния (Сегундо и соавт., 1955; Чермек, 1968).

Для того, чтобы дифференцировать, связано ли нарушение инструментальной реакции, вызываемой в наших опытах галоперидолом и скопололамином, с изменением уровня мотивации, были выполнены эксперименты в условиях «свободного» насыщения животного на фоне 2-суточного голодания за фиксированный интервал времени. Был выбран 30-минутный интервал времени, потому что большинство кроликов к концу этого периода прекращают поедать подкорм. Одновременно определялся и эффект малых доз седуксена и нембутала на «свободное» насыщение животных.

Скополамин ($0,1 \text{ мг/кг}$) и галоперидол ($0,1 \text{ мг/кг}$) в дозах, вызывающих нарушение инструментальной реакции (вплоть до ее частичного угнетения), не оказывали влияния на естественную пищевую реакцию животных. Количество пищи, съеденной голодными кроликами в контроле и после введения препаратов, существенно не изменялось. После введения седуксена ($0,1—0,5 \text{ мг/кг}$) и нембутала ($1—5 \text{ мг/кг}$) наблюдалось увеличение количества съеденной пищи. Едва ли стоит объяснять этот эффект седуксена и нембутала тем, что они вызывают повышение уровня пищевой мотивации. Скорее всего увеличение количества съеденной пищи в этой ситуации связано со способностью снижать состояние страха, уменьшать влияние окружающей обстановки, как результат уменьшения внешнего торможения (Закусов, 1971). Мы убедились в этом, наблюдая за протеканием естественной пищевой реакции у голодного очень пугливого кролика. В контроле это животное съедало около 50 г капусты, т. е. в 2—3 раза меньше, чем другие кролики. При этом оно постоянно прислушивалось, замирало, забивалось в угол капомеры. После введения седуксена ($0,2 \text{ мг/кг}$) количество корма, съеденного за 30 мин, возрастало более чем в 2 раза. Это сопровождалось подавлением и поведенческих проявлений страха. В то же время седуксен ($0,2 \text{ мг/кг}$) или нембутал ($2—3 \text{ мг/кг}$) не вызывали дополнительного приема пищи у сытых животных и не облегчали выполнения нечеткой или отсутствующей (на этом фоне) инструментальной реакции. Можно полагать, что влияние исследованных доз препаратов на целенаправленное пищедобывательное поведение не связано со значительным снижением уровня пищевой мотивации.

Уровень эмоционального возбуждения. Как уже указывалось ранее, изменение эмоционального состояния при повышении уровня пищевой мотивации приводит к возникновению «реакции ожидания» и реакции «рассогласования» в ситуации однократного неподкрепления, к нарушению дифференцировки и адекватности межсигнального поведения, тогда как течение самой инструментальной реакции не изменяется.

Анализируя эффекты психотропных препаратов на эмоциональное возбуждение, сопровождающее пищевую мотивацию, можно отметить определенную однонаправленность их угнетающего действия. Исследованные препараты, подавляя как положительный, так и отрицательный компонент эмоционального состояния, вызывают угнетение «реакции ожидания» и «рассогласования», нормализуют (скополамин, седуксен, нембутал) межсигнальное поведение и дифференцировку (седуксен, нембутал). Можно предположить, что это является следствием либо снижения уровня эмоционального подкрепления, необходимого для совершения того или иного действия, либо изменения эмоциональной оценки действия или ситуации.

Состояние оценочных функций мозга. Является ли снижение (угнетение) уровня эмоционального возбуждения основной причиной нарушений в инструментальной пищедобывательной реакции? Очевидно, нет. Анализ полученных результатов показывает, что, в отличие от галоперидола и скополамина, нембутал и седуксен, угнетая эмоциональное возбуждение, практически не нарушают инструментальной реакции. При введении этих препаратов на фоне угнетения (уменьшения) эмоционального возбуждения может улучшаться дифференцировка. Можно полагать, что действие галоперидола и скополамина направлено не только на эмоциональную составляющую поведенческого акта, но и на другие функциональные звенья поведения, например, механизмы оценки и коррекции ошибок. Так, нарушается завершающий этап инструментальной реакции: правильное дергание кольца. Совершается ряд действий (прыжок, побежка, касание кольца), которые не завершаются полезным результатом, однако животное не пытается исправить ошибку. Нарушается и возможность правильного выполнения нескольких последовательных, отставленных во времени действий в ситуации, когда отсутствуют сигналы, непосредственно направляющие поведение: при возвращении за барьер появляются ошибки в выборе коридоров, в ряде случаев животное вообще не возвращается. Подобные нарушения могут развиваться, по мнению Прибрама (1961), у людей и животных при поражении лимбической системы и лобных долей, которые рассматриваются автором, как «ассоциативная» кора для лимбической системы. При этом нарушается обратное влияние результатов действия на протекание действия (Прибрам, 1961; Иванова, 1966; Лурия, 1970). Появляется нечувствительность к ошибкам. Механизм, улавливающий ошибки, становится инертным, ошибки регистрируются независимо от ситуации (Прибрам, 1961). Возможно, что подобные причины лежат и в ухудшении возможности правильно анализировать разнородную в мотивационном плане информацию (нарушение дифференцировки).

Использов
ламина, се
ю разнота
тные эле
та. Угнета
евую мотив
ругие соста
жно, на о
это сопровож
действия, хо
ую реакцию
полненного
правленности
эксперимент
вающей, одн
дальнейшего
на функцион

ВЛИЯНИЕ
ЭМОЦИОН

Обращая
денческого
учитывать,
зация нару
вает, что с
с воздействи
Поэтому, д
ных средств
поведенческ
состояния.

С целью
ная стимул
тота 300 с
0,5—6 в, д
эффект по
тального
трическое
ется наказ
лина, Хун
авторов в
ниями моз
ский, 197
На основе
вырабаты
1969; Пай

Использованный метод оценки эффектов галоперидола, скополамина, седуксена и нембутала позволил выявить определенную разнонаправленность их действия на отдельные функциональные элементы, включенные в структуру поведенческого акта. Угнетая эмоциональное возбуждение, сопровождающее пищевую мотивацию, только галоперидол и скополамин влияют и на другие составляющие функциональной системы поведения, возможно, на оценочные, аналитико-синтетические функции мозга. Это сопровождается нарушением правильной реализации плана действия, хотя животное и пытается выполнить инструментальную реакцию, изменяется оценка и коррекция неправильно выполненного действия. Для седуксена и нембутала подобная направленность их влияний не характерна. Предложенная трактовка экспериментальных данных, безусловно, не является исчерпывающей, однако она позволяет наметить конкретные пути для дальнейшего поиска в оценке эффектов психотропных средств на функциональную систему поведения.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ, НАРУШАЮЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПОВЕДЕНИЯ

Обращая внимание на диссоциацию целостной системы поведенческого акта под влиянием психотропных средств, следует учитывать, что главной целью их применения является нормализация нарушенного поведения. Клиническая практика показывает, что сущность психотропного эффекта во многом связана с воздействием на болезненно измененную эмоциональность. Поэтому, для выявления нормализующего действия психотропных средств должна использоваться экспериментальная модель поведенческого акта, нарушенного изменением эмоционального состояния.

С целью создания подобной модели проводилась униполярная стимуляция вентромедиального отдела гипоталамуса (частота 300 стим/сек, длительность стимула 0,5 мсек, амплитуда 0,5—6 в, длительность раздражения 30—60 сек) и определялся эффект последствий этой стимуляции на течение инструментального пищедобывательного поведения. Известно, что электрическое раздражение вентромедиального гипоталамуса является наказующим (Дельгадо и соавт., 1954; Фернандес де Молина, Хуншпергер, 1959; Красне, 1962; Макаренко, 1971). Ряд авторов включает эту структуру, наряду с другими образованиями мозга, в так называемую систему «наказания» (Конорский, 1970; Маргулис, Стейн, 1969; Шоран, Карли, 1971). На основе раздражения вентромедиального ядра гипоталамуса вырабатывается эмоциональная реакция страха (Абзианидзе, 1969; Пайкова, 1972; Вайнштейн, 1972).

Во время стимуляции в поведении животного, как правило, преобладали компоненты настороженного замирания, кролик мог забиться в угол камеры. Иногда появлялись элементы ориентировки. Насильственных движений у животных не наблюдалось. Для фармакологического анализа использовалась именно такая интенсивность стимуляции, не дававшая четких поведенческих проявлений. Усиление интенсивности раздражения приводило в конечном итоге к возникновению реакции побега и попыткам выскочить из камеры. В последствии всегда наблюдались голосовые реакции, стучание лапами, настороженное оглядывание, замирание.

Для того, чтобы определить, в какой степени изменение инструментальной реакции в наших экспериментах связано с возникновением отрицательного эмоционального состояния, проводилось тестирование наказующих свойств электрической стимуляции гипоталамуса путем сочетания подхода голодного животного к пище с короткой (0,5—1 сек) подачей тока. После ряда таких сочетаний животное в течение 3—4 минут не делало попытки взять капусту. Поедание корма в другом месте камеры при этом не нарушалось. После тестирования наказующих свойств данной «точки» определялся эффект ее стимуляции, вернее, следовой эффект стимуляции на инструментальное пищедобывательное поведение. В контроле наблюдалось полное подавление инструментальной реакции (при экспозиции пускового стимула до 30 сек) на протяжении нескольких предъявлений условного сигнала, либо при втором, третьем его предъявлении увеличивался латентный период побежки (рис. 24 А).

В дозах, не изменявших протекание инструментальной реакции, седуксен (0,2 мг/кг) и нембутал (2 мг/кг) полностью подавляли тормозящее последствие стимуляции гипоталамуса. Как видно из рис. 24 Б, электрическое раздражение наказующей «точки» на фоне введения седуксена (0,1 мг/кг) не сопровождается полным подавлением инструментальной реакции, имеет место лишь увеличение латентного периода побежки. При введении 0,2 мг/кг седуксена тормозящее влияние «негативной» точки на пищедобывательное поведение полностью блокируется (рис. 24 В).

Подавление седуксеном тормозящего последствия, связанного, очевидно, с возникновением отрицательного эмоционального состояния, которое развивается в результате стимуляции негативной зоны мозга, соответствует литературным данным об его эффективности в клинической практике и эксперименте при состояниях эмоционального напряжения, страха (Варга, Хайч, 1967; Вихляев, Клыгуль, 1968, 1971; Авруцкий, Степанян-Тарканова, 1970; Керри и соавт., 1972). Известно, что и барбитураты в определенном диапазоне доз обладают анксиолитическим действием (Эймард и соавт., 1972). Нембутал, в частности, мо-

уменьшать состо
Дьюс, Морзе,
Скополамин и п
та, в дозах, не
казывали влия
нального гипот
амина и галоп
ведение, было до
щательное посл

рис. 24. Восстановлен
тельной пищедобыва
ли, нарушенной сле
м стимуляции гипот
введения сед
А — контроль, Б — после
ва — 0,1 мг/кг, В — пос
на — 0,2 мг/кг. По ос
исполнения каждого комп
тельной реакции в сек. Св
ремя побежки до кольца,
толбика — время еды, т
ремя возвращения за бар
рафика — до стимуляции
гипоталамуса. Правая
ли на предъявление
2, 3) после окончания
жения (столбик не
нии)

В большинстве
тических препара
тых состояний (Бергер, Стейн, 1972; Ильин, 1972; М-холинолитикосостояния страха при раздражении, 1969).

В отношении
родны. Показана
поведенческих р
на животных (К
дол (см. статьи

жет уменьшать состояние эмоционального напряжения (Маффи, 1959; Дьюс, Морзе, 1961; Геллер, Сейфтер, 1962).

Скополамин и галоперидол, в отличие от седуксена и нембутала, в дозах, не изменяющих инструментального поведения, не оказывали влияния на последствие от стимуляции вентромедиального гипоталамуса. На фоне действия больших доз скополамина и галоперидола, нарушавших условнорефлекторное поведение, было достаточно трудно определить их эффекты на отрицательное последствие гипоталамической стимуляции.

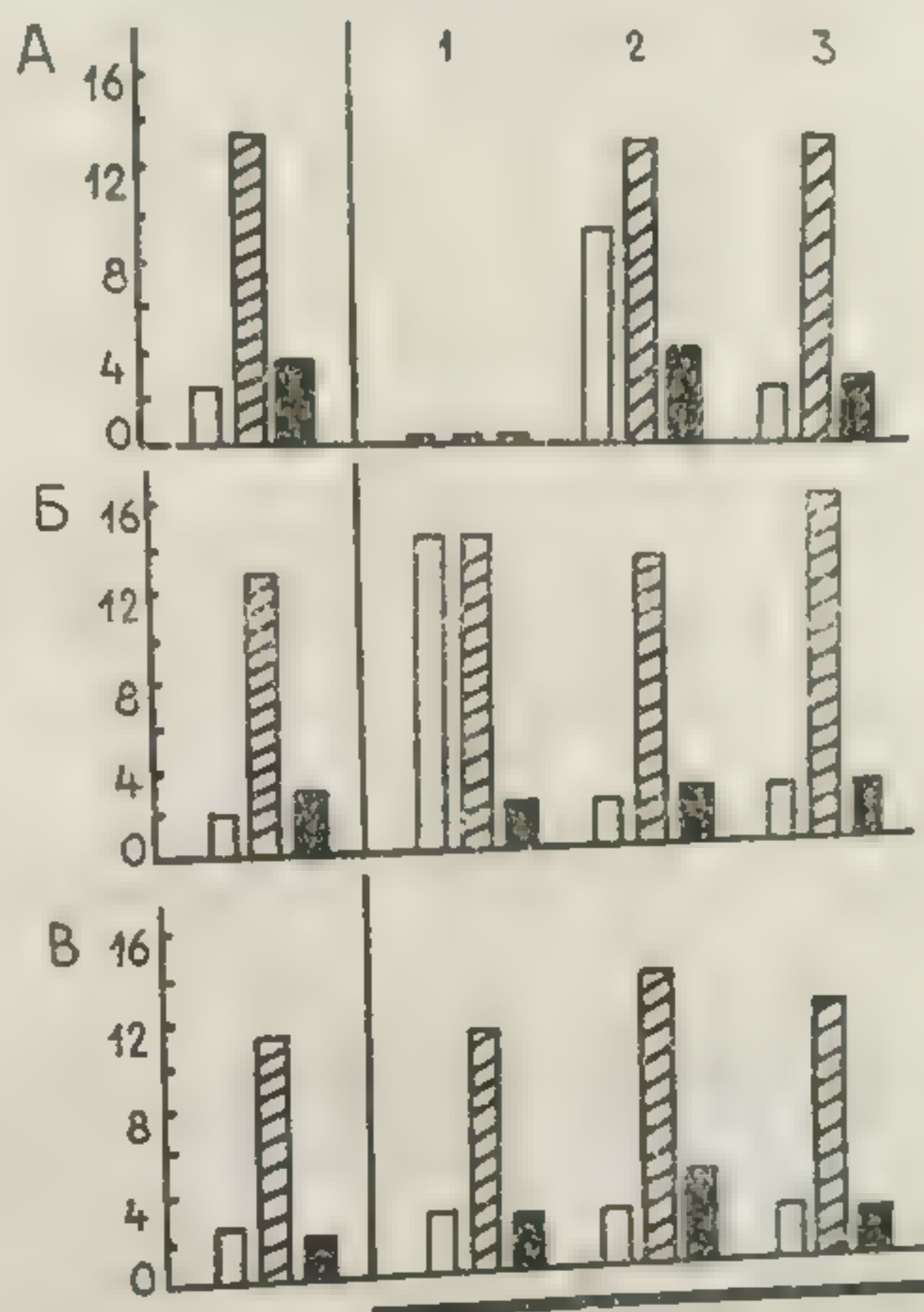


Рис. 24. Восстановление инструментальной пищедобывательной реакции, нарушенной следовым эффектом стимуляции гипоталамуса, после введения седуксена

А — контроль, Б — после введения седуксена — 0,1 мг/кг, В — после введения седуксена — 0,2 мг/кг. По оси ординат: время выполнения каждого компонента инструментальной реакции в сек. Светлые столбики — время побежки до кольца, заштрихованные столбики — время еды, темные столбики — время возвращения за барьер. Левая часть графика — до стимуляции наказующей «точки» гипоталамуса. Правая часть графика — реакции на предъявление условного сигнала (1, 2, 3) после окончания электрического раздражения (столбики на фоне черной линии)

В большинстве работ показана эффективность антихолинергических препаратов в подавлении отрицательных эмоциональных состояний (Якобсен, 1959; Денисенко, 1963; Гринио, 1967; Бергер, Стейн, 1969; Гольдберг и соавт., 1971; Глик, Циммерберг, 1972; Ильюченко, 1972; Гааза, 1972), лишь единичные литературные данные указывают на отсутствие эффективности М-холинолитиков в подавлении отрицательного эмоционального состояния страха (Сепинволл, Гродский, 1969), реакции избегания при раздражении наказующих зон мозга (Гороян, Калюжный, 1969).

В отношении галоперидола литературные данные менее однородны. Показана его эффективность в предотвращении развития поведенческих реакций страха и агрессивности в эксперименте на животных (Крылов и соавт., 1971). В то же время галоперидол (см. статью Н. А. Паткино в настоящем сборнике) не

оказывал депримирующего действия в ситуации наказания. Несмотря на то, что галоперидол обладает выраженным транквилизирующим действием, чувство страха достаточно резистентно к его действию (Мадьяр, 1967).

Для того, чтобы определить влияние этих препаратов на наказующие эффекты гипоталамической стимуляции, их действие оценивалось в ситуации наказания. Подобный вариант опытов был удобен и тем, что электрическое раздражение гипоталамуса тормозило безусловнорефлекторное поведение животного, поэтому появлялась возможность определить действие скополамина и галоперидола в более высоких дозах, которые

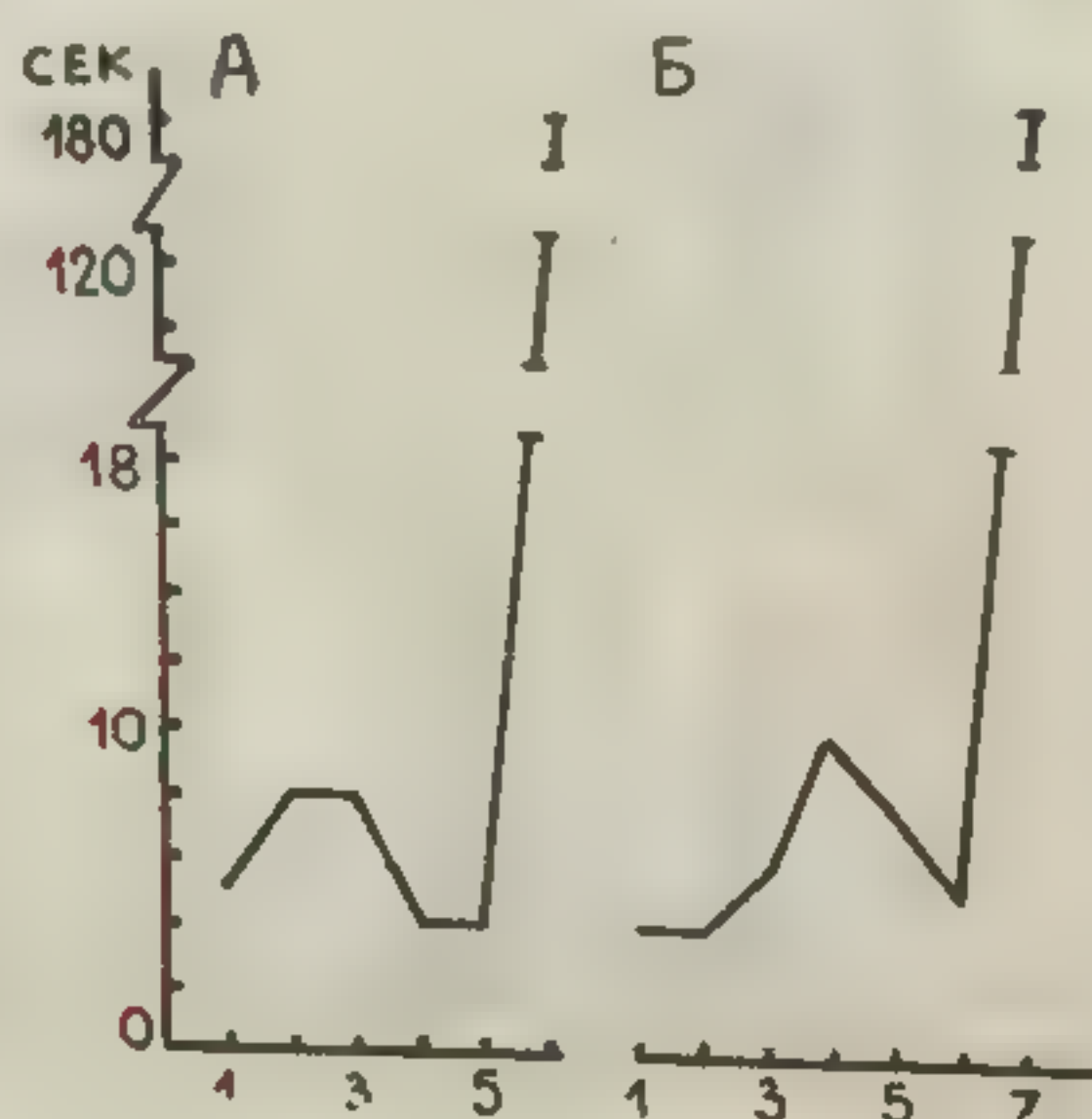


Рис. 25. Неэффективность галоперидола в отношении наказующих эффектов стимуляции гипоталамуса

По оси ординат: латентный период подхода к пище после стимуляции гипоталамуса. По оси абсцисс: число «наказуемых» подходов, необходимых для развития длительного торможения безусловнорефлекторной реакции

А — контроль, Б — после введения галоперидола в дозе 0,08 мг/кг

нарушали сложное пищеводобывательное поведение. Для сравнения в подобной ситуации сравнивались эффекты седуксена и нембутала.

Галоперидол в дозах 0,08—0,1 мг/кг не оказывал влияния на наказующие эффекты стимуляции гипоталамуса. Как видно из рис. 25, количество раздражений, необходимых для развития достаточно длительного (не менее 3—4 мин) торможения безусловнорефлекторной пищевой реакции у голодного животного, практически не менялось на фоне его действия. В то же время скополамин (0,2—0,3 мг/кг) в значительной степени подавлял наказующие свойства стимуляции вентромедиального гипоталамуса. Однако в ряде случаев на фоне общего угнетения и, вероятно, снижения мотивации под влиянием больших доз скополамина (0,3—0,4 мг/кг) представлялось достаточно трудным определить «антинаказующий» эффект препарата. Для этого в подобных случаях использовалось поведение животного, связанное с грызением несъедобных предметов, которое не изменялось при введении скополамина в дозе 0,3 мг/кг и неоднократно повторялось в течение опыта. Как и в вышеописанных опытах, в ситуации наказания предварительно проводилось сочетание подхода к несъедобному предмету с 0,5—1 сек стимуляцией наказующей зоны гипоталамуса. Скополамин, подобно

седуксену и нембуталу, вызывал значительное увеличение числа наказуемых подходов, необходимых для подавления пищедобывательной реакции. Часто, на фоне действия скополамина, однократная короткая стимуляция оказывалась недостаточной для провоцирования отхода животного. Приходилось увеличивать количество раздражений до 3—5 в одной серии. Можно полагать, что это происходит в результате затруднения или блокады запуска отрицательного эмоционального состояния, уменьшения длительности его последствий.

Итак, используя воспроизводимую модель отрицательного эмоционального состояния, запускаемого стимуляцией вентромедиального гипоталамуса и нарушающего течение достаточно сложного инструментального поведения, мы получили отчетливые различия в способности использованных веществ восстанавливать нарушенное поведение. Галоперидол оказался практически неэффективным на данной модели, возможно, в связи с его подавляющим действием на механизмы положительного подкрепления (Паткина, Звартау, 1973). Скополамин блокирует наказующие свойства стимуляции в дозах, вызывающих глубокое расщепление функциональной системы целенаправленного пищедобывательного поведения. Отсутствие разрыва в диапазоне доз, вызывающих транквилизующее действие и нарушение самой структуры поведенческого акта, вероятно, и объясняет неэффективность применения скополамина в качестве транквилизатора в клинике. Эффект скополамина может быть связан с воздействием на холинергические системы структур, входящих в так называемую систему «наказания» (Маргулис, Стейн, 1969). Действие седуксена может объясняться его способностью подавлять активность структур негативной системы (Литвинова, 1972). Седуксен при этом оказывает отчетливое «нормализующее» действие на целенаправленное поведение, нарушенное сдвигом эмоционального состояния. Аналогичные свойства присущи и нембуталу. Можно думать, что нембутал оказывает подавляющий эффект преимущественно на негативную систему, так как он подавляет эффекты стимуляции негативных зон мозга (Олдз, 1959) в дозах, которые недостаточны для угнетения самостимуляции.

Следует отметить определенные различия и в действии исследованных веществ на отрицательные эмоциональные состояния, активируемые, с одной стороны, сильной мотивацией голода, а с другой — электрической стимуляцией негативной «точки» гипоталамуса (табл. 3). Отличия в активности исследованных препаратов на отрицательные эмоциональные состояния, вызванные различными факторами, может указывать либо на то, что отрицательные эмоции, вызванные мотивацией голода и стимуляцией гипоталамуса, не являются идентичными, либо на то, что отрицательные эмоциональные состояния зависят от способа (механизма) его активации.

Таблица 3

Влияние галоперидола, скополамина, седуксена и нембутала на отрицательные эмоциональные состояния различной модальности

Вещество	Доза в мг/кг	Отрицательное эмоциональное состояние	
		сопровожающее пищевую мотивацию	запускаемое электрической стимуляцией
Галоперидол	0,08—0,1	Подавляет	Не меняет
Скополамин	0,1	Уменьшает	Не меняет
	0,2—0,3	Подавляет	Подавляет
Седуксен	0,2	Подавляет	Подавляет
Нембутал	1—3	Уменьшает	Подавляет

Это и является, очевидно, причиной различного значения этих эмоциональных состояний для протекания целенаправленного поведения. Отрицательное эмоциональное возбуждение, включенное в структуру данной функциональной системы («эмоция голода») в большей степени влияет на адекватность поведения в межсигнальный период. Отрицательное эмоциональное состояние, включенное в другую функциональную систему, нарушает как межсигнальное, так и инструментальное поведение.

П
МОТИВ

Среди
профиля с
выяснению
препарато
изучению
(Денисенк
Годдард,
ствия пси
с позиций
рефлексах
ленно сто
лекарстве
явления с
Однако, п
нинг-иссл
препарата
веществ (с
инструмен
циту пасс
На фо
логии в
к этологи
действия
1964). Де
численны
к наибол
тому изуч
поведение
лиз, как
единающе
структуру
является
П. К. Ан
тирс
т

ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ПРОСТЫЕ МОТИВАЦИОННЫЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Е. Б. КАТКОВА, К. Г. ГЕЛЬДЫЕВ

Среди современных исследований психофармакологического профиля основной удельный вес занимают работы, посвященные выяснению направленности и топки действия психоактивных препаратов (Буров, 1966; Бородкин, 1967; Алликметс, 1970), изучению нейрохимической специфичности регуляции поведения (Денисенко, 1965; Ильюченко, 1965; Алликметс, Вахинг, 1968; Годдард, 1969; Крауз, Бородкин, 1972), а также анализу действия психотропных средств на высшую нервную деятельность с позиций физиологического учения И. П. Павлова об условных рефлексах (Каминский, Савчук, 1956 и пр.). Несколько обособленно стоят исследования в области скрининга психотропных лекарственных средств, поскольку в них ставятся задачи выявления спектра психотропного эффекта, а не его механизма. Однако, простота и однозначность тестов, используемых в скрининг-исследованиях и характеризующих тот или иной эффект препарата, слишком формализуют итоговую оценку действия веществ (например, оценка оперантных реакций только по числу инструментальных актов, определение страха только по «дефициту пассивного избегания» и т. п.).

На фоне этих фундаментальных направлений психофармакологии в последнее время отмечается повышение интереса к этологическим исследованиям и их использованию для анализа действия веществ (Грант, Макинтош, 1963; Чейнс, Сильвермен, 1964). Детальный структурный и временной анализ всех многочисленных компонентов поведения позволяет приблизиться к наиболее адекватному в зоопсихологическом аспекте методу изучения влияния химических соединений собственно на поведение. Очевидно, что поведенческий (этологический) анализ, как никакой другой, требует теоретической концепции, объединяющей многочисленные проявления в единую смысловую структуру. Наиболее продуктивным в этом плане обобщением является теория функциональной системы, разрабатываемая П. К. Анохиным (1935—1973) и его сотрудниками. Несмотря на широкое признание этой концепции в физиологии, попытки использования ее в психофармакологии единичны (Вальдман, Козловская, 1973 а; Козловская, 1973), но уже первые результаты показали перспективность такого подхода. В настоящей

работе представлены данные по поведенческому анализу действия ряда психотропных средств на простые мотивационные и эмоциональные реакции с позиций концепции функциональной системы.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПСИХОДЕПРЕССАНТОВ НА ПИЩЕВЫЕ МОТИВАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ

В качестве модели простой мотивационной реакции использовался инструментальный пищедобывательный рефлекс в камере Скиннера (с одной pedalю). Белые крысы (самцы) предварительно обучались нажатию на pedalь для получения пищевого подкрепления. Животные поступали в опыт после точного голодания. Для более простого учета был избран постоянный режим подкрепления: каждое нажатие приводило к подкреплению. Учитывалось число нажатий на pedalь за один экспериментальный сеанс (5 мин).

Результаты психофармакологических исследований с использованием такого, весьма распространенного скрининг-теста, представлены в табл. 1. Все исследованные препараты (кроме нембутала) вызывали в определенных дозах угнетение инструментальной реакции, причем этот эффект был пропорционален дозировке. Очевидно, что формальный учет фармакологического действия только по изменению самого оперантного акта совершенно недостаточен. Никаких особенностей действия отдельных психодепрессантов, хотя они и обладают весьма различным

Таблица 1
Влияние различных психотропных средств на оперантный
пищедобывательный рефлекс

Препараты и дозы в мг/кг	Контроль (изотонический раствор)	Галоперидол			Аминазин			Амизил			Нембутал			Морфин		
		0,01	0,05	0,1	1	3	5	1	3	5	1	5	10	1	3	5
Среднее число нажатий на pedalь за 5 мин	29	30	29	27	27	26	22	22	25	24	22	24	23	25	27	25
То же, через 120 мин после внутрибрюшинного введения препаратов	26*	24	21	12*	17	12*	3	13	14*	12*	18	24*	20	24	22	10*

Примечание: * данные достоверные при $P < 0,05$.

спектром психотропной активности, при использовании подобного метода не выявляется. В подавляющем большинстве экспериментальных исследований, опубликованных в литературе, где изучается влияние самых разнообразных препаратов на пищевые мотивационные реакции, учитывается только факт угнетения или облегчения этой реакции, на основании чего и делается заключение о принципиальной направленности психотропного эффекта. Однако, совершенно очевидно, что без выявления причин, лежащих в основе таких изменений, без выявления нейрофизиологических или психофизиологических процессов, приводящих к изменению инструментального рефлекса, психофармакологический анализ не может считаться адекватным.

Основываясь на современных положениях нейрофизиологии, можно заключить, что в фармакологическом угнетении оперантной пищедобывательной реакции могут участвовать следующие нейрофизиологические механизмы:

1. Уменьшение уровня пищевой мотивации. Физиологическим эквивалентом такого сдвига может быть поведение сытой крысы во время опыта, при этом животное не проявляет особого интереса к пище, нажатия на педаль редки. Изменение мотивации может быть основной причиной нарушения афферентного синтеза и всей функциональной системы пищедобывательного поведения.

2. Нарушение «понимания» обстановки, а именно, нарушение ассоциации условных ситуационных сигналов с результатом действия, что может проявляться увеличением латентного периода начала инструментальной реакции (времени от посадки в камеру Скиннера до первого нажатия на педаль) и отражает затруднение процессов осуществления афферентного синтеза.

3. Нарушение механизма программирования и контроля результатов действия. В этом случае животное «понимает» сигнальное значение обстановки, но «не знает» или «забывает», что и как необходимо делать. При этом нажатия на педаль будут неуверенными, неритмичными, неполноценными, с пропусками подкрепления.

4. Ослабление подкрепляющих свойств пищи, что характеризует изменение физиологической ценности (значимости) для организма достигнутого результата действия. Такой эффект будет проявляться отсутствием эмоционального («аппетитного») возбуждения после первых удачных (подкрепленных) нажатий на педаль.

5. Моторный дефицит. Явная атаксия, нарушение координации движений могут привести к затруднению оперантной реакции или сделать ее полностью невозможной.

6. Нарушения системы «сон — бодрствование». Вызванная лекарственным веществом сонливость, снижение уровня бодрствования может неспецифическим образом сказаться и на выполнении оперантной реакции.

Для выявления различий в действии отдельных препаратов в методику опытов были внесены следующие изменения. Пищевые реакции изучались в двух ситуациях: а) в камере Скиннера (время опыта не ограничивалось, животные получали подкрепление при нажатии на рычаг до тех пор, пока реакция не затухала, т. е. до полного насыщения), б) в камере без педалей при предъявлении животному большого количества пищи до полного насыщения. Первый вариант опыта обозначался в дальнейшем как «условнорефлекторное» насыщение, а второй — как «безусловное» насыщение. Сравнение действия веществ в этих двух ситуациях производилось для получения дополнительных данных о том, в какой степени психотропный эффект зависит от изменения уровня мотивации, оценочных функций мозга, механизма программирования ответных действий. В опытах учитывалось время насыщения, число подходов к пище (нажатий на рычаг), детально протоколировались и хронометрировались все поведенческие проявления (вертикальная и горизонтальная активность, обнюхивание, оглядывание, вставание на задние лапы, груминг, время жевания, характер нажатий на педаль и т. д.). Особое внимание обращалось на ряд показателей, которые могли характеризовать рассмотренные выше гипотетические причины угнетения оперантного рефлекса.

Оценивалось время от помещения животного в камеру до первого нажатия на рычаг. В известной мере, этот период отражает время афферентного синтеза: животное «оценивает» значение ситуационных сигналов, «сопоставляет» их с прошлым опытом и навыками, с уровнем доминирующей мотивации. Обращалось внимание на поведение животных после первых удачных (подкрепленных) нажатий на педаль. При этом у голодного животного проявляется выраженное возбуждение. Положительное подкрепление усиливает пищевую мотивацию, способствуя эмоциональному («аппетитному») возбуждению. Отражая полезный результат целенаправленного действия, оно усиливает оперантный рефлекс. Фиксировались неполноценные нажатия, когда животное не осуществляло поедания пищи. Этот показатель отражает адекватность механизмов контроля результата действия, коррекции ошибок. Ориентировочная активность животного, если она в структуре поведения занимает большой объем, также является причиной изменения темпа оперантного рефлекса и косвенно свидетельствует о нарушении функциональной системы пищедобывательного поведения.

Для того, чтобы сравнение отдельных препаратов было достоверным, психодепрессанты использовались в дозах, оказывающих эквипотенциальное угнетающее действие на оперантный рефлекс.

Результаты фармакологических опытов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Изменение функциональных показателей мотивационной пищевой реакции под действием психотропных средств

Препараты	Дозы в мг/кг	„Безусловное“ насыщение		„Условно-рефлекторное“ насыщение					„Аппетитное“ возбуждение
		объем пищи	время насыщения	объем пищи	время насыщения	Характер нажатий на педаль	латентный период 1-го нажатия без предварительного подкрепления	латентный период 1-го нажатия с предварительным подкреплением	
Галоперидол	0,1	0	0, ↑	↓	↓	Неритмичные нажатия, непостоянное взятие подкрепления, длительное задерживание педали	0	0, ↑	Отсутствует
Аминазин	3	0, ↑	↑	↓	↓	То же, в меньшей степени	↑	↑	Отсутствует
Амизил	3	0, ↓	0	0, ↓	0, ↑	Без изменений	0	↑	↓
Нембутал	5	↑	0	0, ↑	0, ↑	Без изменений	0, ↓	0, ↓	↑
Морфин	5	0, ↓	0, ↓	0, ↓	↑	Без изменений	0	↑	↓

135 Обозначения: ↑ — увеличение, ↓ — уменьшение, 0 — отсутствие эффекта.

На рис. 26 представлена усредненная структурно-временная этограмма опытов с безусловным насыщением, характеризующая изменения в общем поведении животных после введения психотропных препаратов. На фоне галоперидола значительно возрастало время пассивного поведения, что отражалось в увеличении общей продолжительности сеанса насыщения. Увели-

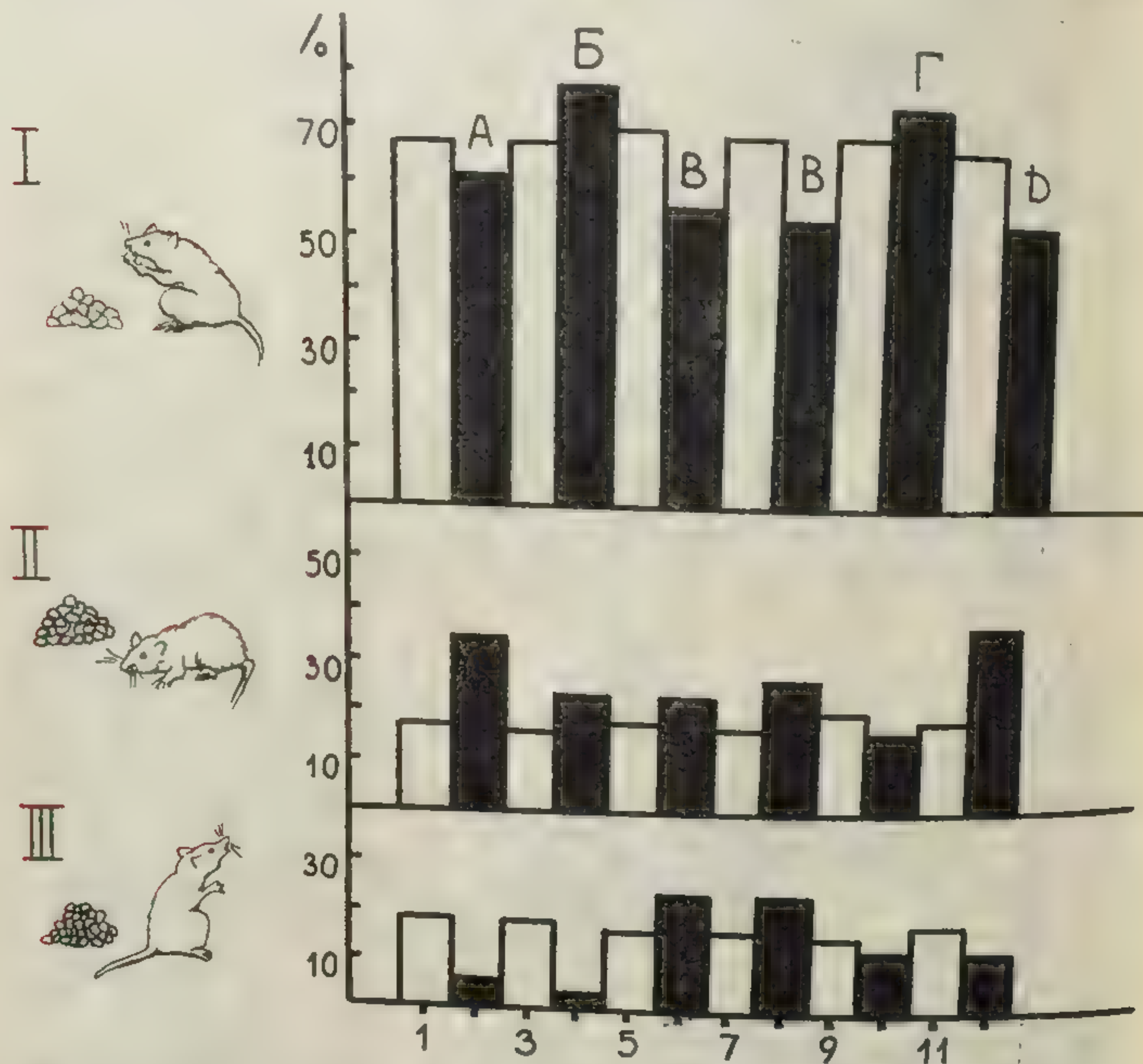


Рис. 26. Структурно-временная этограмма опытов с „безусловнорефлекторным“ пищевым насыщением на фоне действия психотропных препаратов. По оси ординат — относительная продолжительность (в %) времени еды (I), пассивного (II) и активного (III) поведения. По оси абсцисс — номера опытов; светлые столбики — контрольные опыты; темные — на фоне действия препаратов: А — галоперидол 0,1 мг/кг, Б — аминазин 3 мг/кг, В — амизил 3 мг/кг и 5 мг/кг, Г — нембутал 5 мг/кг, Д — морфин 5 мг/кг.

чение времени еды после введения аминазина и небольшое увеличение времени пассивного поведения соответствует увеличению количества съеденной пищи и продолжительности сеанса насыщения. Амизил вызывал увеличение времени активного поведения, в основном, за счет активации конкурентной двигательной активности, не связанной с пищевым поведением. Такой эффект амизила отражается в уменьшении количества съеденной пищи.

Для эффекта
тры мотивац
происходило
жение време
съеденной пи
В опытах
аналогичные
При срав
пищевого нас
себя вниман
съедают мен
чем в безусл
житель — вид
ленькая пор
«работать»
«условного»
вых взятий п
свидетельств
пищи для ос
становке. Де
акта (неполн
кущая за со
зана с наруж
ошибок.

Аминазин
направленно
степени изм
крысы не ис
тий. Увелич
даль может
теза, что не
Определенн
уровня бод
жения общ
подчеркива
1963; Белоз

В дейст
ное значени
что следует
вую фазу с
Для эс
съеденной
ациях. Так
пищевой м
ляющих («
также уси
тий подкре
нембутала

Для эффекта нембутала не было характерным изменение структуры мотивационной пищевой реакции. После введения морфина происходило увеличение времени пассивного поведения и уменьшение времени еды, в результате уменьшалось количество съеденной пищи и общее время насыщения.

В опытах с условным насыщением наблюдались, в основном, аналогичные изменения в общей структуре поведения.

При сравнении изменений «условного» и «безусловного» пищевого насыщения под действием галоперидола обращает на себя внимание, что в условнорефлекторной обстановке крысы съедают меньший объем пищи за то же или меньшее время, чем в безусловной ситуации, где действует натуральный раздражитель — вид пищи (большое количество пищи, а не одна маленькая порция) и для ее получения животному не нужно «работать» (нажимать на педаль). Кроме того, в ситуации «условного» насыщения «аппетитное» возбуждение после первых взятий пищи на фоне галоперидола отсутствует. Эти данные свидетельствуют о большем значении подкрепляющих свойств пищи для осуществления насыщения в условнорефлекторной обстановке. Дефектность исполнительного стереотипа оперантного акта (неполноценные нажатия, пропуск подкрепления), не влекущая за собой реакции «рассогласования», по-видимому, связана с нарушением механизмов программирования и коррекции ошибок.

Аминазин, как и галоперидол, имел ту же принципиальную направленность эффекта, однако в отличие от него в меньшей степени изменял стереотипию оперантной реакции: лишь иногда крысы не использовали подкрепление после эффективных нажатий. Увеличение латентного периода первого нажатия на педаль может отражать затруднение процессов афферентного сигнала, что не было так характерно для эффекта галоперидола. Определенное значение в действии аминазина имеет и снижение уровня бодрствования, сонливость. Роль неспецифического снижения общей активности в психотропном эффекте аминазина подчеркивалась и другими авторами (Козловская, Вальдман, 1963; Белозерцев, 1968).

В действии амизила определенное, хотя, вероятно, не основное значение имеет уменьшение подкрепляющих свойств пищи, что следует из уменьшения «аппетитного» возбуждения в первую фазу опыта с инструментальным рефлексом.

Для эффекта нембутала характерно увеличение объема съеденной пищи как в «условной», так и в «безусловной» ситуациях. Такой эффект говорит в пользу лекарственного усиления пищевой мотивации и связан, очевидно, с повышением подкрепляющих («награждающих») качеств пищи, что подтверждается также усилением «аппетитного» возбуждения после первых взятий подкрепления. Усиление эффектов «награды» под действием нембутала отмечено и в опытах с самораздражением (см. статью

Н. А. Паткиной в настоящем сборнике). Облегчающее действие барбитуратов на пищевые реакции описано рядом авторов (Дьюс, Морзе, 1961; Петряевская, 1971). Очевидно, что эти возбуждающие эффекты не являются следствием первичной нейрональной активации, которая не характерна для препаратов такого типа действия, а являются феноменом «высвобождения». Никаких данных о нарушении «понимания» обстановки, программирования действий после введения нембутала в использованных дозах получено не было.

На основании опытов с морфином можно сделать выводы о том, что хотя морфин является активным «эмоциотропным» соединением, в ситуации пищевого рефлекса и насыщения основную роль играет вызванный препаратом мотивационный дефицит.

Обобщение результатов опытов в понятиях теории функциональной системы дано в табл. 3.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА УСЛОВНУЮ ЭМОЦИОНАЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ «СТРАХА»

Известно, что во всех случаях возникновения потребности и развития мотивации, например, голода, появляется отрицательная эмоция, которая способствует активной целенаправленной деятельности. Когда животное получает соответствующее подкрепление и происходит удовлетворение потребности, наблюдается постепенное уменьшение отрицательной и возникновение положительной эмоции. И, наоборот, во всех случаях, когда результаты деятельности организма во внешней среде не удовлетворяют существующую потребность, отрицательная эмоция усиливается (Судаков, 1971). Особенно острый, качественно новый характер приобретает отрицательная эмоция в условиях конфликтной ситуации. При этом происходит взаимодействие двух типов отрицательных эмоций. Во-первых, препятствие удовлетворению возникшей потребности усиливает отрицательную эмоцию, сопровождающую мотивацию голода. Во-вторых, предъявление болевого подкрепления в условиях конфликтной ситуации, в свою очередь, вызывает сильную отрицательную эмоцию. В результате — в условиях конфликтной ситуации у животных возникает сильное неприятное переживание, именуемое как условная эмоциональная реакция «страха». При этом нарушается выполнение целенаправленных поведенческих актов, нарушаются закрепленные навыки. Устранение неприятных эмоций, возникающих в таких ситуациях, способствует нормализации основного целенаправленного поведения. Поэтому исследование влияния психотропных препаратов на отрицательную эмоцию «страха», возникающую в условиях конфликтной ситуации, имеет важное значение для выявления существа психотропного эффекта.

Опыты выполнялись на двух группах линейных крыс, отличающихся по уровню «эмоциональности». Первая группа — менее эмоциональные крысы линии Август, вторая группа — более эмоциональные животные линии Вистар.

В условиях конфликтной ситуации, когда сочетается предъявление положительного (пищевого) и отрицательного (электроболевого) подкрепления при выполнении оперантного рефлекса, важными показателями условной эмоциональной реакции «страха» являются: а) количество нажатий на рычаг в конфликтный интервал; б) число подходов к рычагу; в) латентный период первого нажатия на рычаг после условного болевого сигнала. В такой ситуации вступают в конкуренцию два психофизиологических состояния: уровень пищевой мотивации и эмоциональное

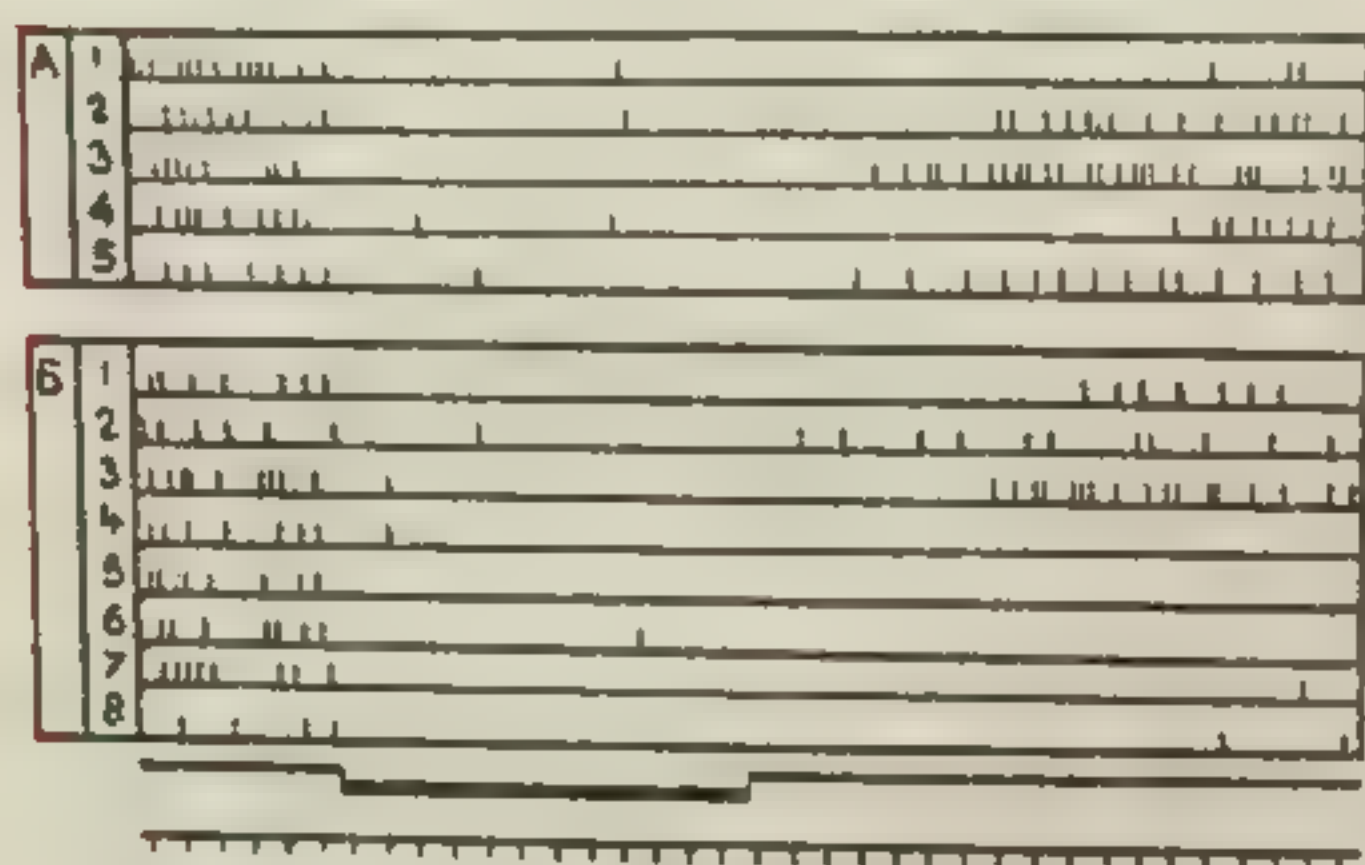


Рис. 27. Механограмма нажатий на рычаг у крыс линии Август (А) и Вистар (Б) в контрольных опытах с условной эмоциональной реакцией страха

Внизу отметка времени условного сигнала электроболевого раздражения (1 деление — 10 сек)

состояние страха. Исходя из этих соображений, можно предположить, что снижение показателей условной эмоциональной реакции «страха» лекарственными препаратами может быть вызвано повышением уровня пищевой мотивации, уменьшением эмоционального состояния «страха», а также нарушением ассоциации «звонок — боль», т. е. понимания значения сигналов. Кроме того, степень условной эмоциональной реакции «страха» зависит от фоновой эмоциональности животных, которая различна у разных линий крыс (рис. 27).

У менее эмоциональных крыс линии Август все исследованные препараты в определенном диапазоне доз оказывали антифобическое действие, проявляющееся в подавлении следовой реакции пассивного избегания. Однако, у изученных нейролептиков (галоперидол, аминазин) и транквилизаторов (амизил) это сопровождалось дефицитом пассивного избегания в период действия условного сигнала, тогда как нембутал и морфин или оказывали в этом плане незначительный эффект, или несколько улучшали эффективность избегания животным болевых стимулов. У галоперидола в дозе 0,02 мг/кг, кроме того, отмечалось активирующее влияние на сам пищедобывательный рефлекс. Опыты с крысами более эмоциональной линии Вистар дали в принципе аналогичные результаты. Однако степень снижения условной эмоциональной реакции «страха» была ниже. Это свидетельствует о меньшей эффективности психодепрессивных

Изменение показ
под действием

Препарат

Галоперидол

Аминазин

Амизил

Нембутал

Морфин

Обозначения:

Таблица 4

Изменение показателей условной эмоциональной реакции «страха»
под действием психодепрессантов и возможная интерпретация
этих эффектов

Препарат	Доза в мг кг	Число болевых раздражений, полученных во время конфликтного интервала	Длительность следовой реакции	Число пажатий за 1 мин опыта	Интерпретация эффектов
Галоперидол	0,02	↓	↓	↑	Увеличение мотивации, уменьшение страха
	0,05	↑	↓	0	Уменьшение страха
	0,1	↑	↑	0	Усиление страха. Нарушение оценки условного сигнала
Аминазин	0,5—1	↑	↓	0	Уменьшение страха. Нарушение оценки условного сигнала
	3	0, ↑	0, ↓	↓	
Амизил	0,5—2	↑	↓	0	Уменьшение страха. Нарушение оценки условного сигнала
	3—5	↑	↓	↓	
Нембутал	1	↑	↓	↓	Уменьшение страха
	3	↑	↓	↑	Уменьшение страха, усиление мотивации
	5	0, ↓	↓	0, ↑	Уменьшение страха, усиление мотивации
Морфин	3—5	0, ↓	↓	0	Уменьшение страха

Обозначения: ↑ — увеличение, ↓ — уменьшение, 0 — нет эффекта.

средств (в исследованном диапазоне доз) в случае резко выраженной эмоциональной реакции «страха».

В таблице 4 обобщены результаты этой серии опытов. На основании полученных результатов можно сделать два существенных заключения: 1) значительный дефицит пассивного избегания не является обязательным спутником антифобического эффекта; 2) дефицит пассивного избегания во многом отражает нарушение ассоциативных процессов (понимания значения условного сигнала).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС В УСЛОВИЯХ «ОТКРЫТОГО ПОЛЯ»

Со времен Холла (1934) критерием эмоциональности крыс считается соотношение между двигательной активностью и вегетативной реакцией (эмоциональной дефекацией, амбулацией). При помощи селекции Холлу удалось получить две линии крыс: эмоциональную, для которой была характерна частая дефекация и низкая двигательная активность, и неэмоциональную, у которой дефекация и урирование в этих условиях наблюдалась редко, а величина двигательной активности была высокой. Однако, в литературе имеются указания на отсутствие четкой корреляции между двигательной активностью и дефекацией (Эванс, Хант, 1942; Паре, 1964).

В связи со сложными взаимоотношениями между поведенческими и вегетативными показателями эмоциональности, представляют интерес результаты наблюдений с повторным помещением животных на арену «открытого поля». В наших экспериментах осуществляется детальный учет всех поведенческих компонентов, наблюдавшихся в повторных опытах (каждая крыса бралась в опыт пять раз, через день). Все элементы поведения хронометрировались, и на основании детального протокола составлялись структурные и временные этограммы (рис. 28).

При повторных посадках крыс в «открытое поле» наблюдались трехфазные изменения в эволюции таких элементов поведенческой реакции, как локомоция, вертикальная активность и дефекация. Первая фаза характеризуется высоким уровнем локомоторной и вертикальной активности при относительно низко выраженной дефекации. Вторая фаза (2—4-я посадки) отличается снижением горизонтальной и вертикальной активности и увеличением дефекации. В третьей фазе (5-я посадка) проявляется тенденция к возрастанию всех компонентов исследовательского поведения (локомоция, вставание на задние лапы, обнюхивание, оглядывание) и к уменьшению эмоциональной дефекации. Такая фазность поведенческой реакции животных при повторных посадках в «открытое поле» позволяет предположить, что в поведении крыс в данной ситуации основное

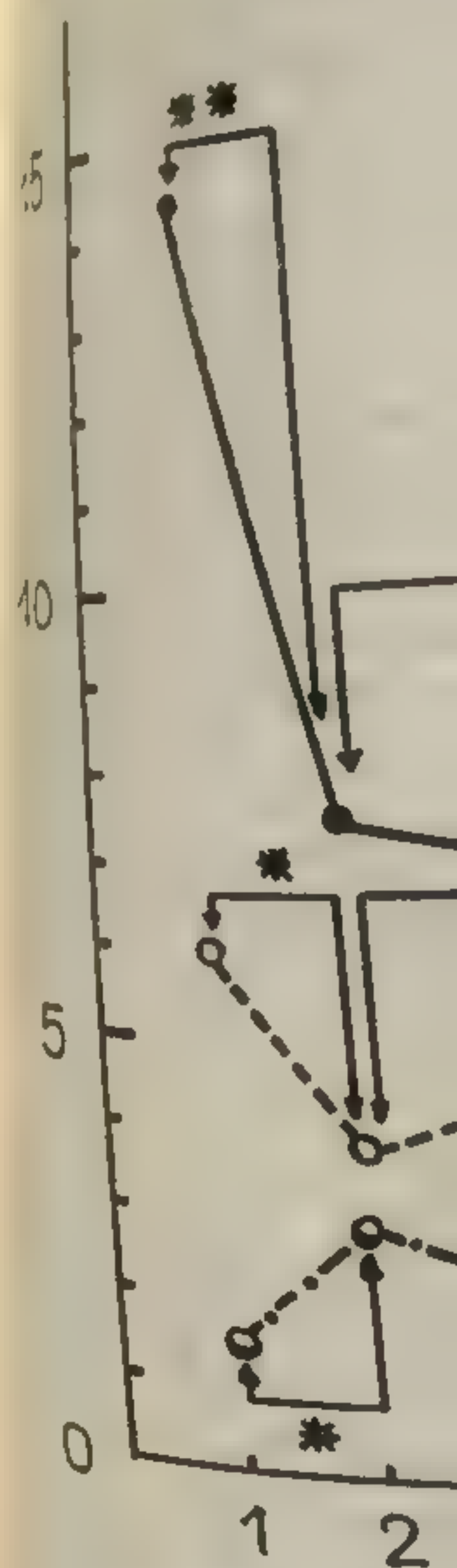


Рис. 28. Структурные этограммы поведения крыс на арене «открытого поля». Левый график — темная линия — время, затраченное на задние лапы; правый — квадрат — время, затраченное на дефекацию; ось ординат — время; ось абсцисс — двигательная активность.

Поведенческие изменения, которые наблюдаются на отдельных фазах «открытого поля». В таблице 4 обобщены результаты экспериментов Галоперидола. В третьей фазе исследования наблюдается тенденция к уменьшению дефекации, к

значение имеет конкуренция «страха» и «любопытства» (ориентировочно-исследовательской реакции). В первой и второй фазах наблюдается отчетливое превосходство «страха», а в третьей фазе — его редукция. В опытах Вильямса и Рассела (1972) также отмечалась трехфазная кривая поведения крыс в «открытом поле», которая, по мнению авторов, отражает изменение «страха».

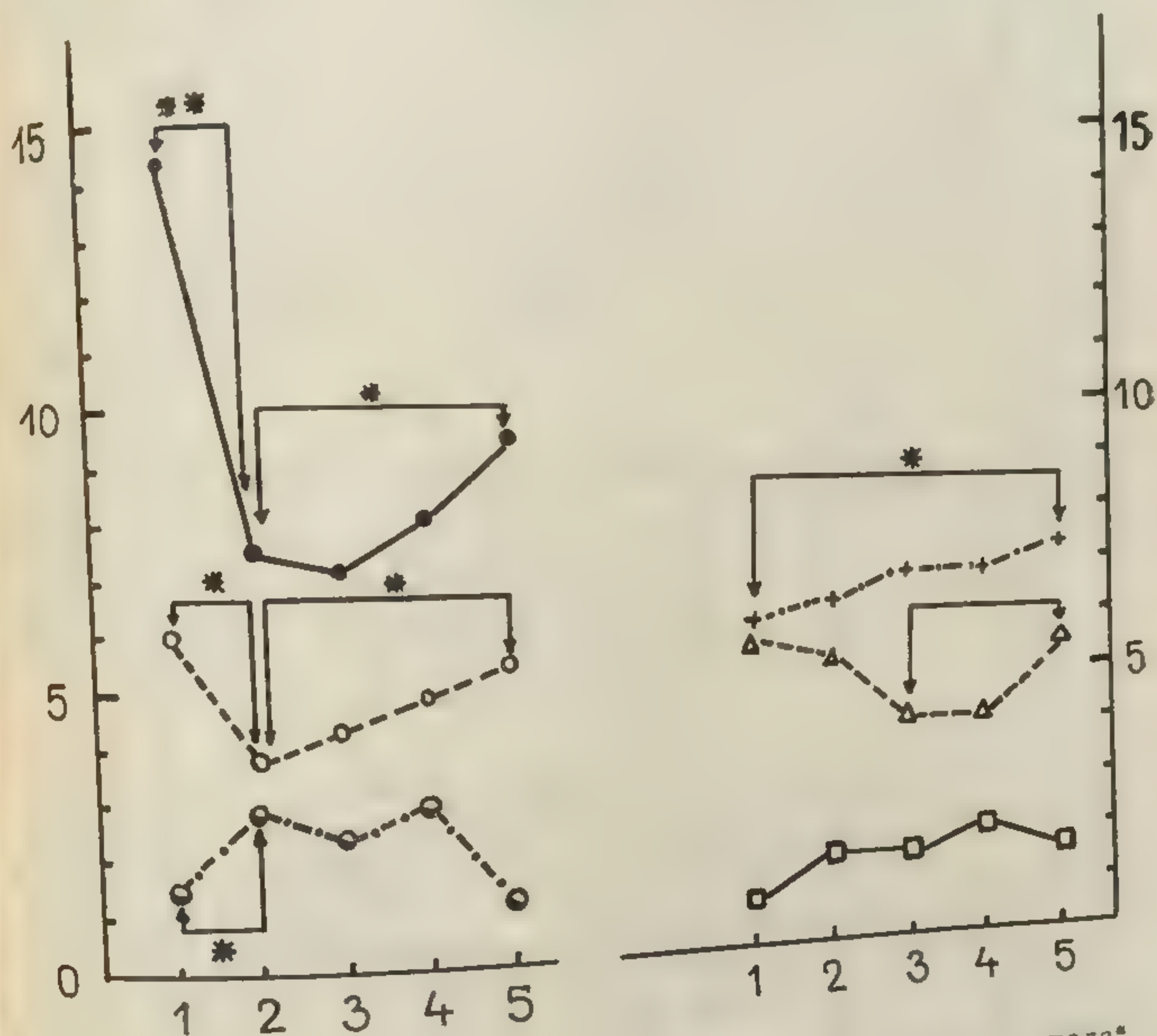


Рис. 28. Структура поведения крыс в условиях «открытого поля». Левый график — темный кружок — двигательная активность, светлый кружок — под-
нятия на задние лапы, кружок, затемненный наполовину — дефекация. Правый гра-
фик — квадрат — умывание, треугольник — обнюхивание, крестик — оглядывание. По-
оси ординат — частота возникновения каждого компонента поведенческой реакции или
двигательная активность в метрах. * — данные достоверные при $P < 0,05$

Поведенческий анализ фармакологических данных показал, что исследованные препараты оказывают своеобразное влияние на отдельные компоненты поведения животных в «открытом поле». В таблице 5 суммированы результаты фармакологических экспериментов (данные достоверны при $P < 0,05$). Галоперидол вызывал заметное угнетение всех проявлений исследовательского поведения и некоторое усиление «страха» в третьей фазе, что проявлялось увеличением эмоциональной дефекации, хотя в обычных условиях существования крыс

Таблица 5

Влияние психодепрессантов на поведение крыс в „открытом поле“

Препараты	Дозы в мг/кг	Горизонтальная активность (в метрах)			Вертикальная активность (число поднятий на задние лапы)			Дефекация (число фекальных шариков)			Число наблюдений
		I фаза	II фаза	III фаза	I фаза	II фаза	III фаза	I фаза	II фаза	III фаза	
Контроль		14,3	7,1	9,4	1,5	2,4	1,2	6,0	4,2	5,4	24
Галоперидол	0,1	7,1	2,2	3,1	1,7	2,7	3,3	2,6	1,3	1,3	9
Аминазин	3	5,1	1,4	2,4	0,2	1,0	0,6	3,1	0,5	0,9	9
Амизил	3	7,2	1,8	2,4	1,6	1,3	1,3	1,3	0,1	0,8	9
Нембутал	5	6,2	3,1	4,7	2,1	1,0	1,0	2,3	1,2	2,3	9
Морфин	5	10,8	4,8	9,2	0	0,2	0	5,6	1,2	5,4	9

препарат та...
 введение на др...
 активност...
 и характер...
 реакции п...
 уменьшение...
 тенденция...
 активност...
 исследовате...
 снижение вел...
 «страха» на...
 действие дей...
 опытами с...
 животных...
 двигательской а...
 поля».

Таким образом, ...
 ринда, вызвали ...
 ха...
 особенно ха...
 центрово-иссл...
 уменьшение т...
 локомотива...
 В результате ...
 еского эффекта в ...
 екций и на арен...
 «мишени» дей...
 особенно опосред...
 и формирова...
 деления определ...
 галоперидолу и ...
 главного сигнала...
 на процессы син...
 программы д...
 Имеются опр...
 двух классов н...
 так, аминазин в...
 ного синтеза. Д...
 ственное состоян...
 действие клин...
 дол, видимо, н...
 эмоциональной...
 и для премедик...

(в клетке) препарат такого эффекта не вызывал. Эффект аминазина на поведение крыс в «открытом поле» отражает его угнетающее действие на драйв любопытства (ориентировочно-исследовательскую активность), проявлением которого является нейролепсия и некоторое снижение «страха» в новой обстановке. Для амизила характерна меньшая степень угнетения исследовательской реакции при первой посадке в «открытое поле» и заметное уменьшение «страха». При последующих посадках отмечалась тенденция к активации ориентировочно-исследовательской активности. Морфин вызывал также небольшое снижение исследовательской активности при первой посадке и заметное снижение величины дефекации. Однако, наряду со снижением «страха» на фоне действия морфина имеет значение обстипационное действие препарата, что подтверждено контрольными опытами с введением морфина в обычной обстановке содержания животных. Нембутал также вызывал снижение исследовательской активности и «страха» в условиях «открытого поля».

Таким образом, все исследованные препараты, кроме галоперидола, вызывали снижение страха в условиях «открытого поля». Особенно характерно для психодепрессантов снижение ориентировочно-исследовательской активности, и, главным образом, уменьшение таких компонентов этой поведенческой реакции, как локомоция и вертикальная активность.

В результате поведенческого анализа психофармакологического эффекта в ситуациях пищедобывательных, конфликтных реакций и на арене «открытого поля» были выявлены следующие «мишени» действия препаратов. Процессы оценки ситуации (особенно опосредованных условных сигналов), принятия решения и формирования программы действия нарушаются после введения определенных доз нейролептиков. Амизил, подобно галоперидолу и аминазину, нарушает оценку ненатурального условного сигнала, в то же время нембутал и морфин не влияют на процессы синтеза экстероцептивных сигналов и формирования программы действия.

Имеются определенные различия и между представителями двух классов нейролептиков — галоперидолом и аминазином. Так, аминазин в большей степени нарушал процессы афферентного синтеза. Двухфазность действия галоперидола на эмоциональное состояние страха, как нам представляется, имеет существенное клиническое значение. Определенное анксиолитическое действие проявляют лишь малые дозы препарата и галоперидол, видимо, не следует применять как средство для лечения эмоциональной напряженности в клинике внутренних болезней и для премедикации в анестезиологии.

Антифобическое действие амизила сочетается с нарушением оценки сигналов (в первую очередь опосредованных, ненатуральных), что можно расценивать как недостаток препарата, применительно к его клиническому использованию. Важную роль в его эффекте играет влияние на систему подкрепления. Весьма своеобразен спектр поведенческих эффектов исследованных доз нембутала. Усиление мотивации и подкрепляющих свойств сочетается с уменьшением эмоционального состояния страха. При этом не нарушаются остальные важные компоненты функциональной системы. Эти свойства, вероятно, представляли бы большой интерес для клиники, если бы препарат не обладал способностью вызывать пристрастие. Определяющим в эффектах морфина в исследованных ситуациях было уменьшение страха и влияние на уровень пищевой мотивации.

ФАРМА

ЭМОЦИ

Изучени

циональной
тальной не
любого эм
няется опа
стью субт
Регистраци
телей позн
или иные
полную ка
поведенчес
Наибол
компонента
на модал
Общеизвест
но-надпоче
важнейшим
В настоящ
шей лабор
фармаколо
проявлении
электричес
кого уровн

ЭМОЦИО

ВЕГЕТОМ

Особенн
ным типам
ством
влени
кту
ных
вед
поз
де

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЕГЕТАТИВНЫХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ, ВЫЗВАННОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ ЭМОЦИОГЕННЫХ СТРУКТУР

М. М. КОЗЛОВСКАЯ, Э. Э. ЗВАРТАУ

Изучение вегетативных и гормональных компонентов эмоционального напряжения занимает особое место в экспериментальной нейрофизиологии и нейрофармакологии эмоций. Анализ любого эмоционального состояния в опыте на животном затрудняется опасностью антропоморфистского подхода, возможностью субъективного толкования поведенческих проявлений. Регистрация объективных висцеральных и эндокринных показателей позволяет значительно увереннее классифицировать те или иные формы эмоциональных реакций и получить наиболее полную картину механизмов комплексных целенаправленных поведенческих актов.

Наиболее информативными в этом плане висцеральными компонентами являются сосудистые сдвиги, тонко реагирующие на модальность и интенсивность эмоционального состояния. Общеизвестная адаптационная функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы позволяет считать ее деятельность важнейшим эндокринным показателем эмоционального стресса. В настоящей работе суммируются некоторые исследования нашей лаборатории, в которых изучались в физиологическом и фармакологическом аспектах висцеральные и гормональные проявления эмоционального напряжения, вызванного прямой электрической стимуляцией структур лимбико-диэнцефалического уровня.

ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ НАПРЯЖЕНИЕ И ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

ВЕГЕТОМОТОРНЫЕ КОРРЕЛЯТЫ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Особенности вегето-моторных реакций, сопутствующих разным типам эмоционально-поведенческих ответов, изучали посредством метода экстраполяции поведенческих и вегетативных проявлений, возникающих при прямой активации глубоких структур мозга. Существо метода заключалось в том, что у животных (кошки, кролики), находящихся в условиях свободного поведения, путем электростимуляции определенных «точек» мозга получали и детально регистрировали эмоционально-поведенческие и доступные визуальному контролю вегетативные

сдвиги. Затем, в острых опытах на тех же кроликах (без наркотика), с использованием прежних параметров раздражения регистрировали системное артериальное давление, дыхание и степень мышечного напряжения (миограмма с большеберцовой мышцы — детали используемого метода были описаны нами ранее — Вальдман, Козловская, 1969; Моллаев, 1970; Вальдман, Козловская, 1972). В острых опытах на кошках, обездвиженных листеноном (животные находились на искусственном дыхании и постоянно обогревались), помимо записи системного артериального давления и дыхания, производилась регистрация сердечного ритма (ЭКГ), сокращения 3-го века и мочевого пузыря (детали методики см. Штейн, 1972).

У кроликов при локальном раздражении структур лимбико-диэнцефалического уровня возникали эмоционально-поведенческие реакции агрессивно-оборонительного, ориентировочно-исследовательского типов, протекающие на фоне резкого повышения эмоционального тонуса, и реакции типа поиска, пищевого поведения, протекающие практически без заметного эмоционального напряжения. При активации отдельных участков, преимущественно в ростральных отделах мозга, могли быть получены изменения поведения, характеризующиеся снижением эмоционального тонуса, развитием эмоциональной инактивности, угнетения, депрессии.

Ранее нами было детально показано, что эмоционально-поведенческим реакциям того или иного типа соответствуют сердечно-сосудистые сдвиги определенной физиологической характеристики (Вальдман, 1969; Вальдман и соавт., 1968; Вальдман, Козловская, 1969). Реакции, общим для которых было резкое повышение «эмоциональности», преимущественно негативного характера (тревога, ярость, агрессия, внутренняя напряженность, злобность), протекали на фоне значительного повышения артериального давления, характеризующегося коротколатентным подъемом до максимальных величин (I тип сердечно-сосудистой реакции). Реакции такого типа в максимальном выражении развивались при активации ядер стенки III желудочка, то есть зоны, откуда воспроизводится эмоциональная поведенческая реакция типа ярости, агрессии. Сходные прессорные сдвиги могли быть получены также при раздражении вентрокаудальных отделов гипоталамуса, однако возникали они с несколько большим латентным периодом и соответствовали менее интенсивным моторным и эмоциональным сдвигам в поведении.

Эмоционально-поведенческие реакции, протекающие без резких изменений в эмоциональной сфере, возникающие при активации латеральных и части ростральных отделов гипоталамуса, с латеральных мамиллярных ядер, перифорникальной зоны и латеральной перегородки, сопровождалась сердечно-сосудистыми сдвигами также прессорного типа, имеющими,

... свои ха
давления
нарастани
Ритм се
изменение стиму
резкий природ
на высоте
раздражен
реакции судоро
в состояни

Рис. 29. Тониче
ного артериаль
кающие при п
эмоциогенных
Сверху вниз: — з
ния, отметка

Зависимости
напряжения о
где раздражен
вторно (рис. 29
тия и амплиту
период возвра
уровню. Пресс
характер, кон
В поведении в
фузного эмоци
тивного характ
Снижение
угнетения соп
ным снижением
сосудистого о
ный эффект р
лов септально
однако может
гипоталамусе.
Детальный
реляционных
тудных харак
поведенческих
ного давления
позволил выя
ал
дав

однако, свои характерные особенности (II тип). Сдвиг системного давления развивался со значительным латентным периодом, нарастание прессорной фазы ответа протекало замедленно. Ритм сердечных сокращений мог замедлиться. Однако усиление стимуляции вызывало сокращение латентного периода и резкий прирост амплитуды ответа с нарушениями сердечного ритма на высоте подъема. В поведении при той же интенсивности раздражения отмечаются ненаправленные двигательные реакции судорожного типа. После раздражения животное находится в состоянии возбуждения.

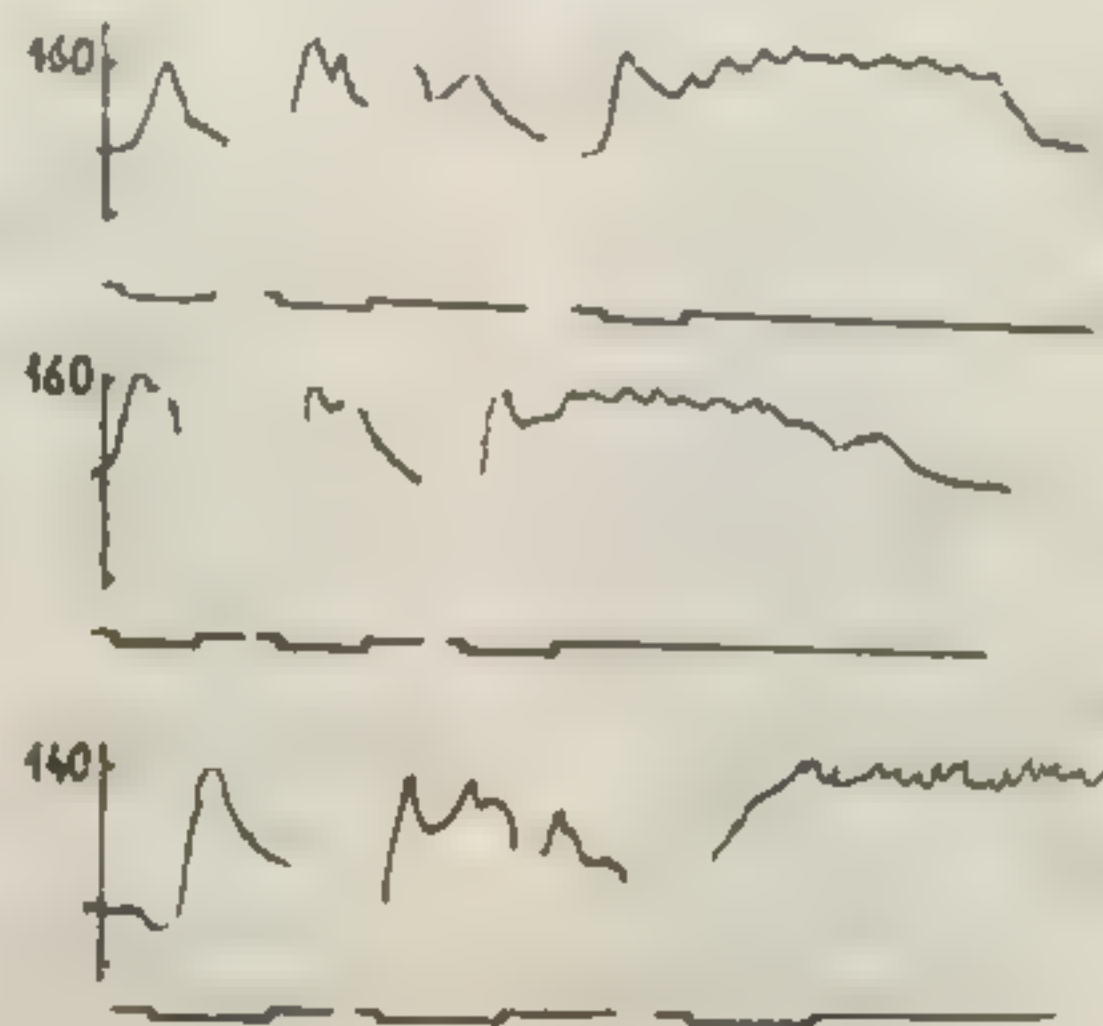


Рис. 29. Тонические сдвиги системного артериального давления, возникающие при повторной стимуляции эмоциогенных зон мозга кролика
Сверху вниз: — запись артериального давления, отметка раздражения (10 сек)

Зависимость прессорного сдвига от степени эмоционального напряжения особенно отчетливо выступает в экспериментах, где раздражение эмоциогенных зон мозга производится повторно (рис. 29). Такая активация, не влияя на скорость развития и амплитуду прессорной фазы ответа, резко затягивает период возвращения артериального давления к исходному уровню. Прессорный сдвиг приобретает затяжной, тонический характер, конфигурация кривой становится платообразной. В поведении в этот же период регистрируется состояние диффузного эмоционального возбуждения, преимущественно негативного характера.

Снижение эмоциональной активности, развитие депрессии, угнетения сопровождается обычно в разной степени выраженным снижением системного артериального давления (III типным снижением системного артериального давления в выражении гипотензивного сосудистого ответа). В максимальном выражении базомедиальных отделов эффект развивается при активации базомедиальных областей септальной зоны и медиальной преоптической области, однако может быть получен и с отдельных «точек» в дорзальном гипоталамусе.

Детальный анализ физиологических данных (выявление корреляционных взаимоотношений частотных, временных, амплитудных характеристик отдельных компонентов эмоционально-поведенческих реакций и фаз изменения системного артериального давления), проведенный в предыдущих исследованиях, позволил выявить функциональное значение сдвигов артериального давления, возникающих при активации глубоких

структур мозга. Было показано, что максимального уровня прессорная реакция достигает еще до развития бурных двигательных поведенческих проявлений, во время которых амплитуда прессорного ответа может даже снижаться. Все характерные для каждого типа черты прессорного или депрессорного сдвига складываются также до развития поведенческой двигательной реакции и совпадают во времени с начальными изменениями в эмоциональном состоянии.

У кошек отчетливые вегетативные сдвиги (прессорные сосудистые реакции, сокращение мигательной перепонки и моче-

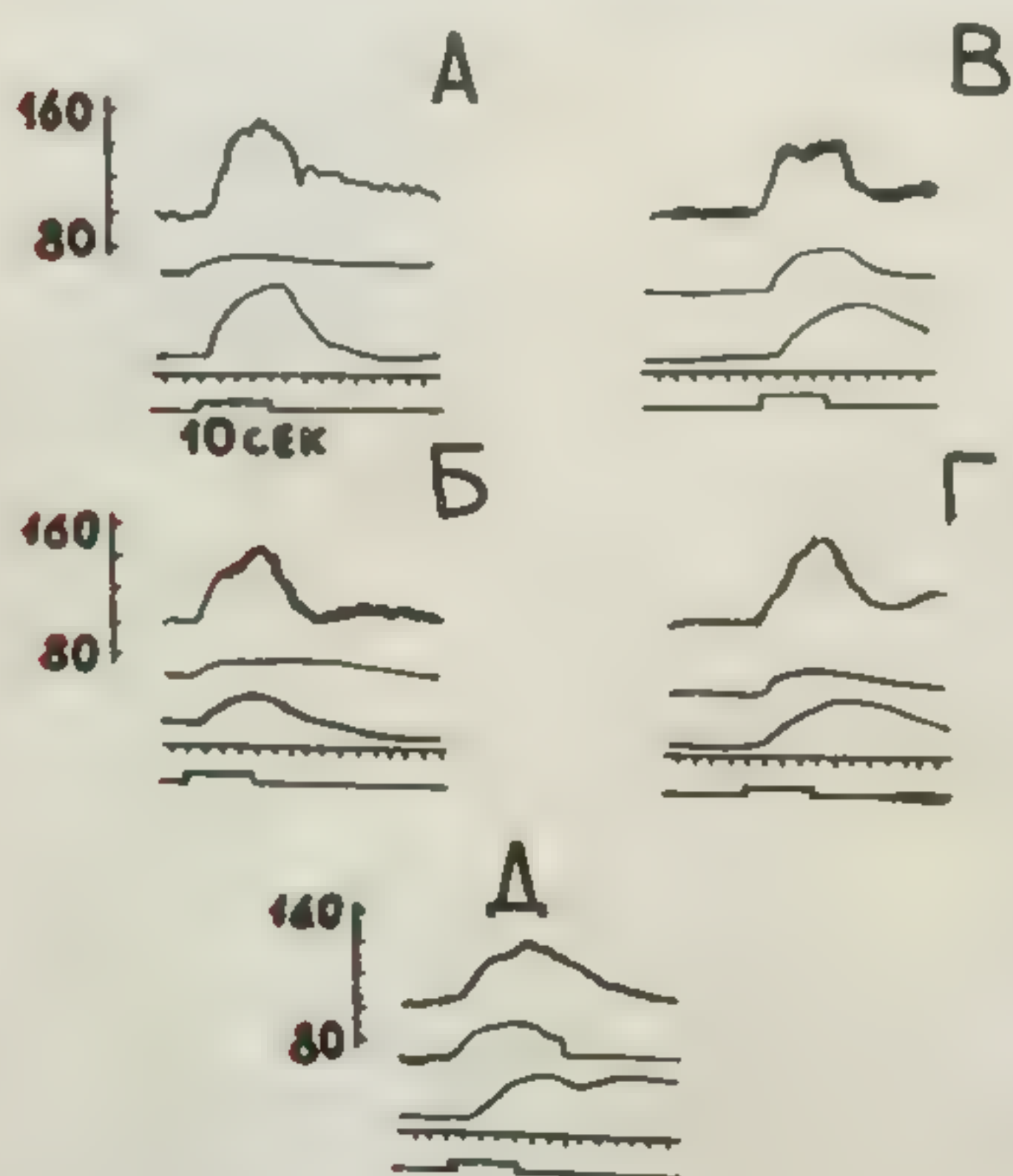


Рис. 30. Характер висцеральных сдвигов, возникающих при раздражении различных структур гипоталамуса кошек

А — стимуляция вентромедиального, Б — медиального мамиллярного, В — супраоптического, Г — дорзомедиального ядер и Д — латеральной гипоталамической области. Сверху вниз: запись артериального давления, сокращения 3-го века, мочевого пузыря, отметка времени отметка раздражения (10 сек)

вого пузыря, изменение частоты и ритма сердечных сокращений) были зарегистрированы при электрической стимуляции разных зон гипоталамуса, однако наиболее резкие изменения наблюдались при раздражении вентромедиального и медиального мамиллярного ядер гипоталамуса (рис. 30). Выраженность вегетативных сдвигов зависела не только от морфологической структуры, подвергаемой раздражению, но и от качества и фазы поведенческого ответа. Так, реакция истинной ярости, отличающаяся резким эмоциональным напряжением и четкой направленностью атаки, сопровождалась быстрым и максимальным прессорным сосудистым сдвигом. При реакциях типа страха, убегания прессорный ответ развивался с большим латентным периодом.

ДЕЙСТВИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ СДВИГИ. СОПУТСТВУЮЩИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКИМ РЕАКЦИЯМ

Основной задачей фармакологических экспериментов на данном этапе было определение того, в какой степени психотропный эффект препаратов, обладающих транквилизирующим действием

Рис. 31. Влияние психотропных средств на вегетативные сдвиги, возникающие при раздражении латеральной гипоталамической области (15 сек). А — стимуляция латеральной гипоталамической области (15 сек). Сверху вниз: запись артериального давления, сокращения 3-го века, мочевого пузыря, отметка времени отметка раздражения (15 сек). А — стимуляция латеральной гипоталамической области (15 сек). Сверху вниз: запись артериального давления, сокращения 3-го века, мочевого пузыря, отметка времени отметка раздражения (15 сек).

Сверху вниз: запись артериального давления, сокращения 3-го века, мочевого пузыря, отметка времени отметка раздражения (15 сек). А — стимуляция латеральной гипоталамической области (15 сек). Сверху вниз: запись артериального давления, сокращения 3-го века, мочевого пузыря, отметка времени отметка раздражения (15 сек).

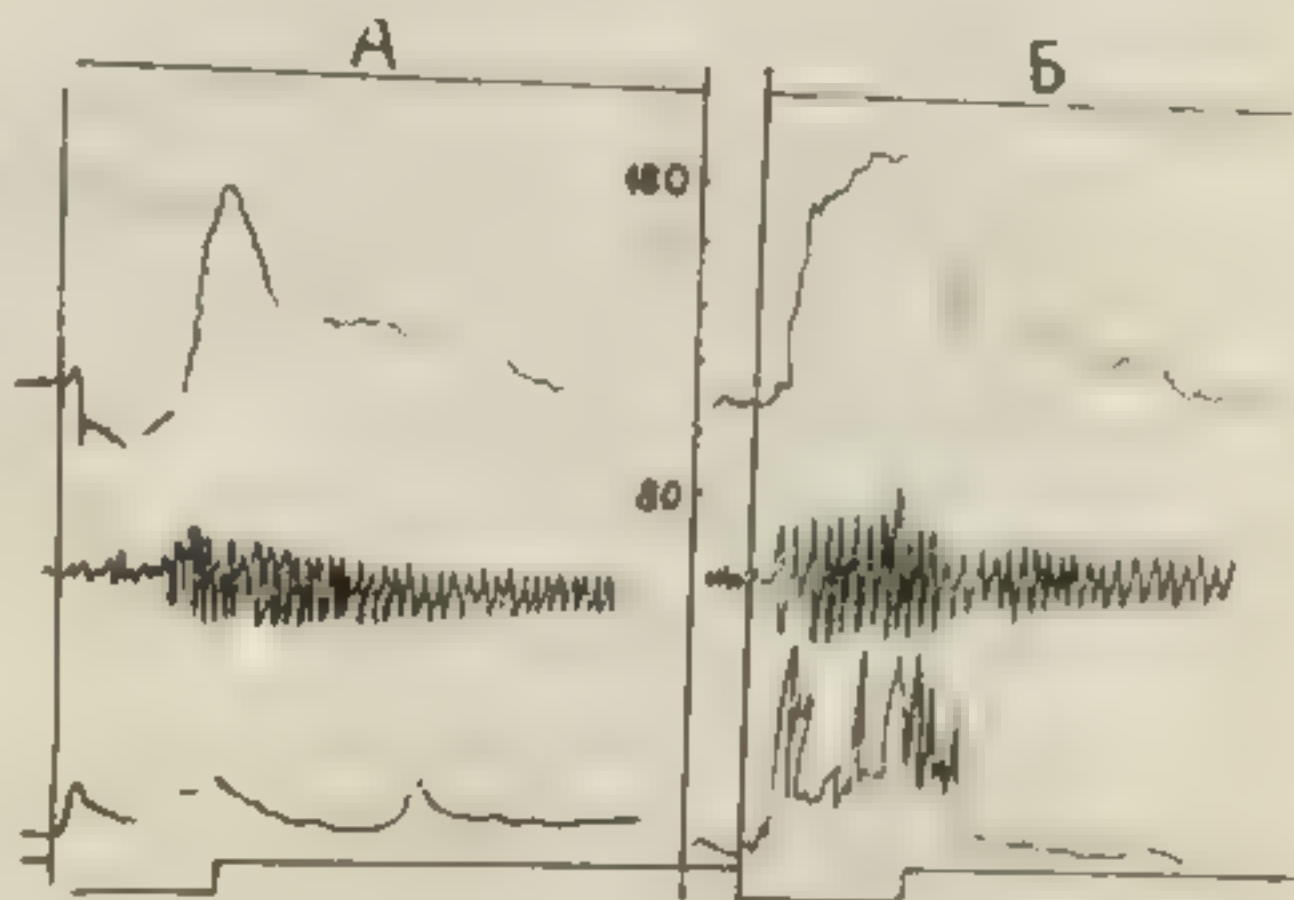
Действие психотропных средств на вегетативные сдвиги, возникающие при раздражении латеральной гипоталамической области (15 сек). А — стимуляция латеральной гипоталамической области (15 сек). Сверху вниз: запись артериального давления, сокращения 3-го века, мочевого пузыря, отметка времени отметка раздражения (15 сек). А — стимуляция латеральной гипоталамической области (15 сек). Сверху вниз: запись артериального давления, сокращения 3-го века, мочевого пузыря, отметка времени отметка раздражения (15 сек).

при эмоциональных напряжениях, отражается на характере висцеральных и соматовисцеральных сдвигов, сопутствующих эмоционально-поведенческим реакциям, и в какой степени специфическая активность этих соединений связана с их влиянием на субстраты эмоционального выражения (в частности, на субстраты вегетативного обеспечения) поведенческих реакций.

Метамизил и скополамин. Для действия препаратов с центральными М-холинолитическими свойствами наиболее характерным была отчетливая зависимость эффекта и абсолютной величины эффективной дозы от нейрохимической организации раздражаемой зоны.

Рис. 31. Влияние скополамина на вегето-моторные реакции, вызванные активацией латеральных отделов дорзомедиального ядра гипоталамуса кроликов

Сверху вниз: запись артериального давления, дыхания, мышечного тонуса, отметка раздражения (15 сек). А — до, Б — после введения скополамина в дозе 0,02 мг/кг



Действие центральных М-холинолитиков на прессорные сердечно-сосудистые реакции было двухфазным. В малых дозах скополамин (0,01—0,05 мг/кг) у кроликов и метамизил (0,5—1 мг/кг) у кошек оказывали облегчающее влияние на прессорные сдвиги артериального давления. Наблюдалось увеличение прессорной фазы ответа в среднем на 37—47%, сокращение латентных периодов ответа, ускорение крутизны нарастания прессорного сдвига, а также устранение депрессорной фазы ответа, если она предшествовала развитию прессорного сдвига (рис. 31). Максимально выраженное увеличение амплитуды ответа возникало при активации вентромедиального, паравентрикулярного ядер (у кроликов), задней гипоталамической области (у кошек). Параллельно возрастала частота сердечных сокращений, наблюдалось резкое повышение мышечного тонуса. Однако облегчающее влияние препарата на реакции со стороны 3-го века и мочевого пузыря было выражено значительно слабее, наблюдалось не во всех опытах и в более узком диапазоне доз (0,1—0,5 мг/кг). Заметное угнетение вегето-моторных реакций происходило только при введении больших доз. На рис. 32 представлена динамика изменения вегето-моторных компонентов общей комплексной реакции агрессивно-оборонительного типа, возникающей при активации вентромедиального ядра гипоталамуса у кроликов. Прессорные реакции, вызванные стимуляцией задней гипоталамической области у кошек, оказались наиболее устойчивыми к действию холинолитиков. Даже токсические дозы

метамизила (9—10 мг/кг) снижали амплитуду прессорного сдвига лишь на 27%.

Сосудистые ответы, возникавшие при раздражении передних отделов гипоталамуса у кошек, а также с ростальных отделов вентромедиального ядра, оказались более чувствительными к действию метамизила. Снижение амплитуды прессорной фазы на 35% развивалось уже при введении 4—5 мг/кг. У кроликов прессорные ответы, в общем очень устойчивые к действию скополамина, легче подавлялись при активации латеральных и каудальных отделов септальной зоны.

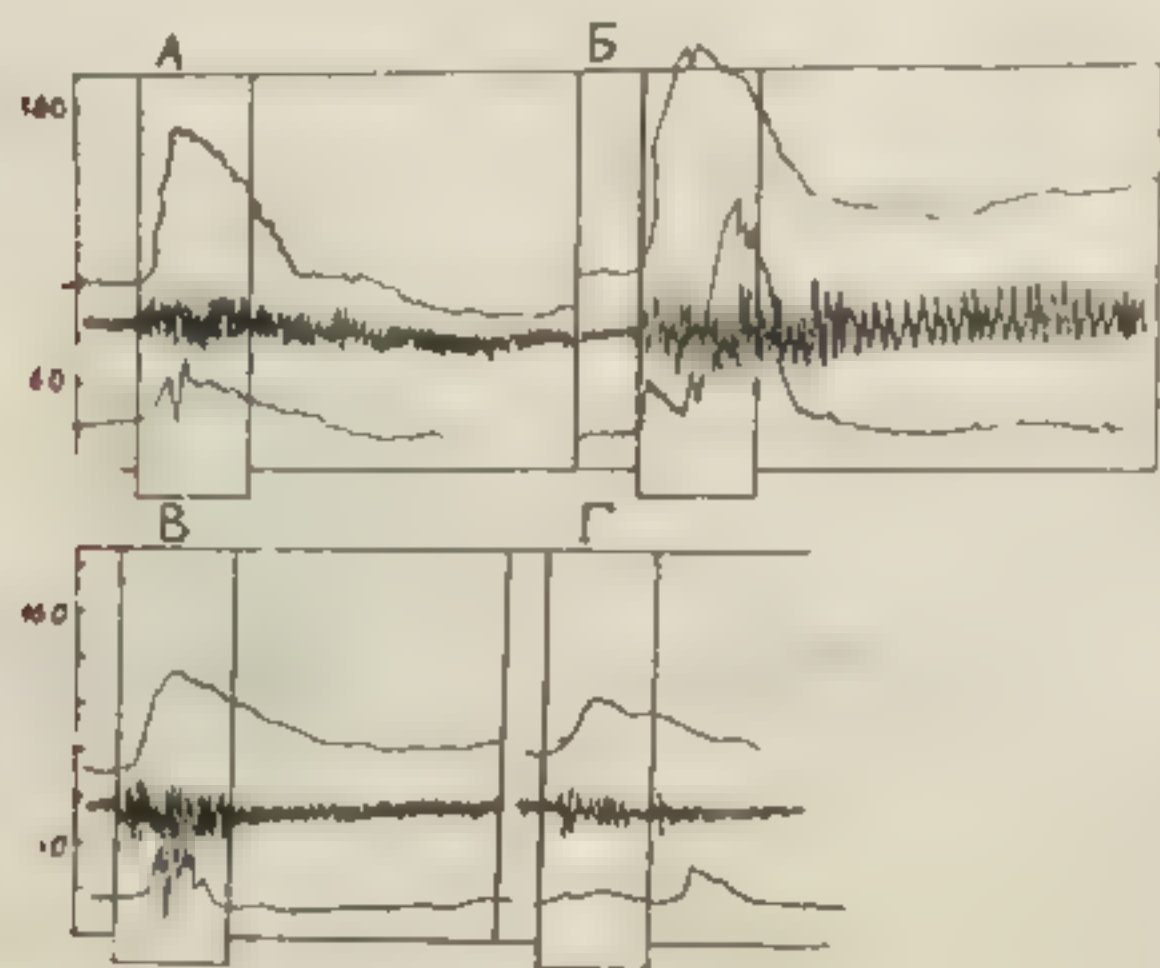


Рис. 32. Влияние нарастающих доз скополамина на вегетомоторные реакции, возникающие при активации дорзомедиального ядра гипоталамуса кроликов

А — до, Б, В, Г — на фоне скополамина соответственно в дозах 0,05 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1 мг/кг. Остальные обозначения как на рис. 31

При экстраполяции результатов острых и хронических опытов было установлено, что центральные М-холинолитики вызывают резкую диссоциацию между эмоционально-поведенческими проявлениями, протекающими на фоне эмоционального напряжения, и вегетативными реакциями, в норме коррелирующими со сдвигами в поведении животного. У кроликов скополамин в дозах 0,05—0,1 мг/кг оказывал выраженное транквилизующее действие, устранял ярость, агрессивность, а также целенаправленность эмоционально-поведенческих реакций, вызванных стимуляцией гипоталамуса. Однако именно в этих дозах препарат резко облегчал прессорные реакции, а также изменения дыхания и мышечного тонуса. В диапазоне доз 0,1—0,5 мг/кг вегетативные ответы уменьшаются, тогда как в поведении наблюдается нарастающее с увеличением дозы повышение моторной активности. И в опытах на кошках была выявлена отчетливая диссоциация в действии холинолитиков на эмоциональное состояние типа истинной ярости, страха (транквилизирующий эффект) и сердечно-сосудистые сдвиги, сопровождающие внешние проявления поведенческого ответа. Начальное транквилизующее действие метамизила в отношении истинной ярости проявилось уже в дозе 0,5 мг/кг, тогда как висцеро-соматические сдвиги незначительно ослабевали лишь в дозах 10 мг/кг, а в меньших дозах (до 1—1,5 мг/кг) даже облегчались. Аналогичная зависимость наблюдалась в реакциях типа страха.

При активации эмоциональных зон мозга в ряде случаев могли быть зарегистрированы не только прессорные, но и депрессорные сердечно-сосудистые реакции. У кроликов они возникали при раздражении весьма удаленных друг от друга структур (медиальная септальная, латеральная гипоталамическая, супрамамиллярная зоны). Такие реакции заметно уменьшались (на 50%) уже при введении 0,02 мг/кг скополамина и полностью угнетались в дозах 0,2—0,5 мг/кг. Дыхательные реакции и изменения мышечного тонуса, сопутствующие этим депрессорным сдвигам, как правило, угнетались скополамином в тех же дозах. В ряде случаев, особенно при активации медиодорзальных отделов септум, скополамин в дозах 0,05—0,1 мг/кг извращал депрессорную реакцию в прессорную. Параллельно усиливались также дыхательные и мышечные реакции. Депрессорные сдвиги, возникающие при стимуляции ряда структур ростральных отделов мозга (базальные отделы переднего гипоталамуса, срединная масса) отдельных «точек» латерального гипоталамуса и ножек мозга были весьма резистентны к скополамину. Полное их угнетение развивалось только после введения очень высоких доз порядка 2 мг/кг.

Депрессорные сердечно-сосудистые реакции, возникающие при активации гипоталамуса, при усилении раздражения легко переходили в двухфазные депрессорно-прессорные. В поведении с этих структур гипоталамуса могли быть получены реакции поискового, пищевого типов. Депрессорные сдвиги при стимуляции септальной зоны, медиальных отделов преоптической зоны гипоталамуса сопровождались обычно снижением эмоциональной реактивности, ослаблением спонтанной активности. Во всех случаях холинолитики вызывали диссоциацию между вегетативно-моторными сдвигами и поведением. Блокируя депрессорный ответ в малых дозах, скополамин изменял характер поведенческого ответа, устраняя целенаправленность поведения (например, пищевого). При активации медиальных отделов септум скополамин в дозах 0,1—0,2 мг/кг резко менял характер вегетативного обеспечения — усиливающееся угнетение в поведении протекало уже на фоне подъема артериального давления, не соответствующего ни характеру эмоционального сдвига, ни поведению животного.

Сопоставление результатов наших опытов с данными о нейро- и гистохимической организации раздражаемых зон (Хэб, Сильвер, 1956; Петше и соавт., 1962; Морсуока и соавт., 1964; Шют, Льюис, 1966) выявило определенную корреляцию между действием центральных холинолитиков и нейрохимической специфичностью раздражаемой зоны.

Выявляется определенная корреляция между малой эффективностью холинолитиков на прессорные сердечно-сосудистые реакции, развивающиеся при стимуляции ядер стенки III желудочка и отсутствием в этих зонах значительных скоплений

холинергических нейронов. Более выраженное угнетение прессорных сдвигов с латеральной гипоталамической области может быть поставлено в связь с высокой концентрацией холинергических нейронов в этой зоне. М-холинолитические средства не оказывали выраженного угнетающего влияния на прессорные реакции, вызванные стимуляцией заднего гипоталамуса. Концентрация холинергических нейронов здесь значительна. Очевидно, не во всех случаях действие вещества может быть обусловлено только нейрохимической направленностью фармакологического эффекта. Необходимы знания о функциональной принадлежности нейронов с определенной нейрохимической организацией, об их участии в организации интрацентральных связей.

Эмоционально-поведенческие проявления (возбуждение, агрессивность, страх и пр.), возникающие при стимуляции гипоталамуса, центральные М-холинолитики подавляют в небольших дозах. Это действие может быть связано с блокированием восходящих холинергических проекций (Шют, Льюис, 1966). По ряду данных, холинергическая система мозга связана с регуляцией сложных эмоционально-психических функций и поведенческих проявлений (Карлтон, 1966). Поэтому антихолинергические вещества подавляют гиперэмоциональность, нарушают механизмы сложных поведенческих реакций. В то же время эмоционально-выразительные проявления (вокализация, piloэрекция, моторные и висцеральные реакции) М-холинолитиками не подавляются или даже облегчаются. Это и создает ту значительную диссоциацию между диапазоном доз, вызывающих устранение эмоционального напряжения (ярость, тревога, страх, агрессия) и подавлением моторно-вегетативного стереотипа. Очевидно, субстрат эмоционального выражения весьма устойчив к действию центральных М-холинолитиков.

Аминазин и галоперидол оказывали влияние на сердечно-сосудистые ответы в дозах, которые значительно варьировали в зависимости от особенностей морфо-функциональной организации раздражаемой зоны.

На рис. 33 (верхний график) представлена суммарная зависимость между амплитудой прессорной фазы и дозой аминазина для всех случаев, когда у кроликов раздражению подвергались ядра стенки III желудочка (перивентрикулярное, дорзомеднальное, паравентрикулярное). Аминазин в дозах 1—1,5 мг/кг несколько снижал амплитуду прессорного сдвига, но даже от сравнительно высоких доз препарата (3—4 мг/кг) прессорная реакция уменьшалась лишь на 30—35%. Изменения дыхания и сдвиги тонуса скелетной мускулатуры, развивающиеся параллельно сердечно-сосудистым реакциям, угнетались в еще меньшей степени. Для аминазина характерно изменение конфигурации кривой, проявляющееся растягиванием «плато» прессорной фазы в течение всего периода стимуляции, а также изменение

характерно
периода отве
дада давлени
злизующий
ые реакции,
трикулярных
в этих дозах а
тельно, однак
е конфигура

33. Зависимость
и сосудистого от
аминазина

На графике — прессорные сдвиги — данные для стимуляции ядер III желудочка. Темные кружки — ядра дорзальных и вентральных гипоталамуса. Линии отрезков — амплитуда сдвига. Нижняя кривая — реакция, черная — реакция при стимуляции перивентрикулярных ядер. Прерывистая линия — амплитуда сдвига. Плато — амплитуда прессорного сдвига. Уровень, принятому за 100%, отмечен, вниз —

Сердечно-сосудистые реакции в дозах аминазина 1—1,5 мг/кг. «Точек» в дозах аминазина 1—1,5 мг/кг. Эмоциональные реакции в дозах аминазина 1—1,5 мг/кг. Амигдала в дозах аминазина 1—1,5 мг/кг. С увеличением дозы аминазина уменьшалась амплитуда прессорного сдвига. У кроликов при введении аминазина в дозах 3—4 мг/кг отмечались изменения конфигурации кривой, проявляющиеся растягиванием «плато» прессорной фазы в течение всего периода стимуляции, а также изменение

временных характеристик ответной реакции (увеличение латентного периода ответа, времени достижения максимального сдвига и спада давления).

Транквилизирующий эффект аминазина на агрессивно-оборонительные реакции, возникающие у кроликов при стимуляции перивентрикулярных ядер, развивался в дозах 0,5—1 мг/кг. Хотя в этих дозах амплитуда прессорного ответа изменялась незначительно, однако наблюдалось характерное для аминазина изменение конфигурации сосудистого сдвига.

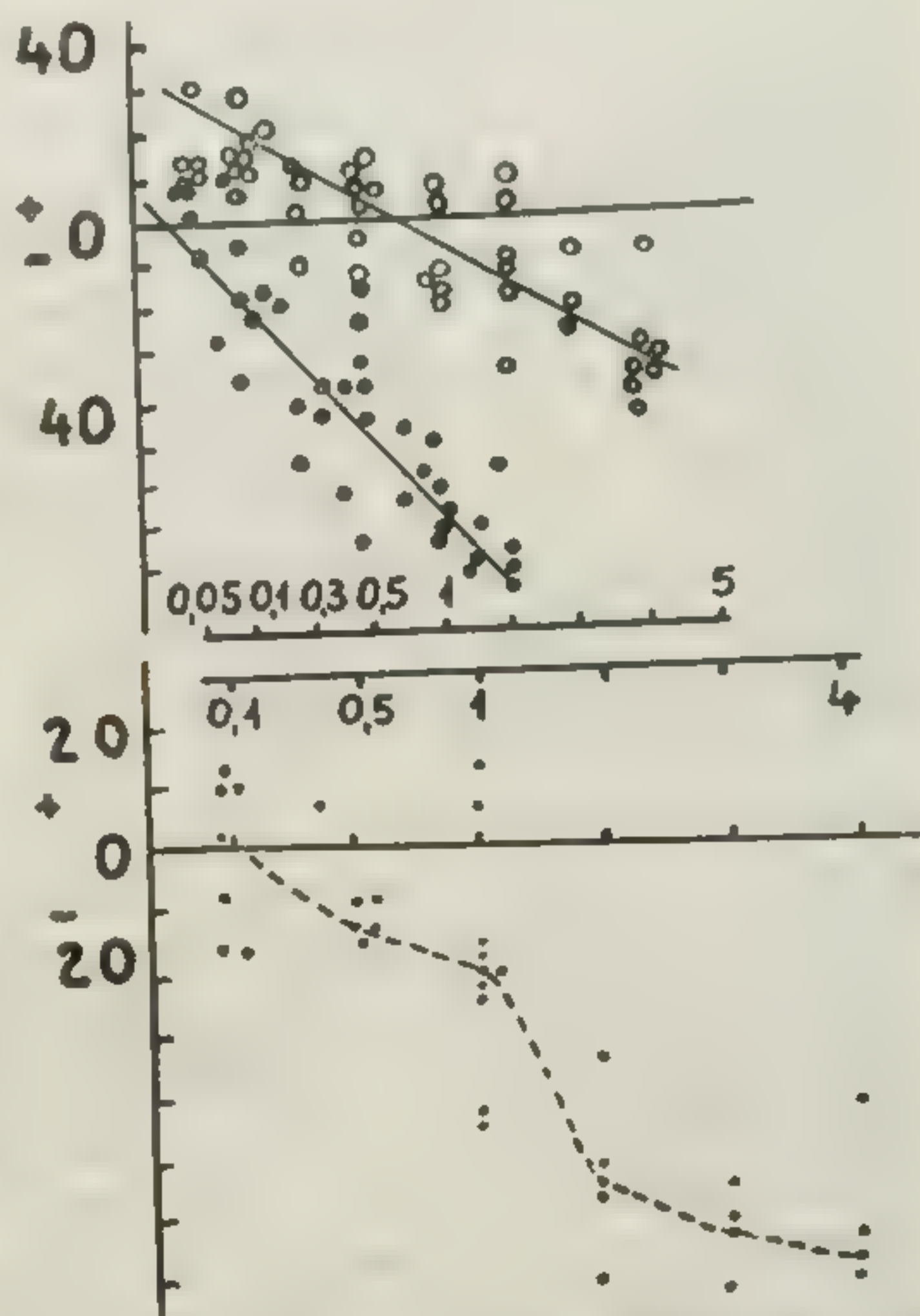


Рис. 33. Зависимость между амплитудой сосудистого ответа и дозой аминазина

Верхний график — прессорные реакции, светлые кружки — данные отдельных опытов при стимуляции ядер стенки III-го желудочка. Темные кружки — то же при стимуляции дорзальных и вентральных отделов гипоталамуса. Линии отражают общую направленность сдвига. Нижний график — депрессорные реакции, черные точки — данные отдельных опытов при стимуляции септальной зоны. Прерывистая линия отражает общую направленность сдвига. По оси ординат — амплитуды прессорного сдвига (в % к исходному уровню, принятому за 0). Вверх — облегчение, вниз — угнетение

Сердечно-сосудистые реакции, возникавшие при стимуляции медиальных отделов вентрокаудального гипоталамуса и отдельных «точек» в дорзальных отделах гипоталамуса, сопровождавшие эмоционально-поведенческие ответы, соответственно, исследовательского и поискового типов, подавлялись аминазином в небольших дозах (рис. 33 верхний график). В дозах 0,05—0,1 мг/кг аминазин снижал амплитуду прессорной фазы на 15—20%. С увеличением дозы величина реакции прогрессивно уменьшалась. Характерные компоненты ориентировочно-исследовательского и поискового поведения возникающие у тех же кроликов при стимуляции тех же отделов гипоталамуса, имеющие отчетливую эмоциональную окраску и смысловое содержание, блокировались от 0,1—0,3 мг/кг. От минимально эффективных доз (0,05—0,1 мг/кг) увеличивался латентный период и уменьшалась интенсивность поведенческих проявлений.

Сердечно-сосудистые реакции, возникающие при раздражении ростральных отделов гипоталамуса, оказались наиболее

устойчивыми к действию аминазина. В дозах 1—2 мг/кг аминазин не оказывал заметного влияния на прессорную фазу сосудистого ответа. Разнообразные моторные проявления, сопутствующие раздражению рострального гипоталамуса (ритмичные движения лапой, насильственный поворот головы и пр.), также мало изменялись аминазином, и лишь от больших доз, вызывающих нарушение общего состояния животных, их интенсивность несколько ослаблялась. Однако прессорные реакции, возникающие при стимуляции септальной зоны, преимущественно ее латеральных отделов, подавлялись аминазином на 60—70% уже при введении 1 мг/кг. Параллельно снижалось и полностью исчезало состояние эмоциональной напряженности, тревоги, злобности, характерное для активации этой области и регистрируемое в хроническом эксперименте.

Депрессорные реакции, возникающие при раздражении ростральных отделов гипоталамуса (медиальная преоптическая зона, ядра передней комиссуры), отдельных «точек» в латеральном гипоталамусе заметно угнетались (на 30—45%) небольшими дозами аминазина (0,5—1,5 мг/кг). Депрессорные реакции, вызванные стимуляцией медиальной септальной зон, оказались более устойчивыми (рис. 33, нижний график).

При изучении влияния галоперидола на разные типы сердечно-сосудистых реакций было установлено, что эффект галоперидола, хотя и близок к аминазину, но имеет и определенные отличия. На сердечно-сосудистые реакции, вызванные у кроликов стимуляцией ядер стенки III желудочка (пара- и перивентрикулярное, дорзо- и вентромедиальное), а также на реакции, обусловленные раздражением мамиллярной зоны (латеральное мамиллярное ядро, супрамамиллярная область, зона мамилло-теgmentального тракта) галоперидол в транквилизирующих дозах (0,04—0,16 мг/кг) оказывал резкое облегчающее воздействие, выраженное в гораздо большей степени, чем при введении аминазина. У кошек максимальный прирост амплитуды прессорного сдвига (на 60—70%) под влиянием малых доз галоперидола (0,05 мг/кг) возникал при раздражении заднего и латерального гипоталамуса и несколько меньший — при активации вентромедиального ядра (рис. 34). В этом отношении галоперидол отличался от аминазина, который в сравнительно невысоких дозах угнетал прессорные реакции, вызванные раздражением вентрокаудального и латерального гипоталамуса. В дозах, облегчающих развитие висцеро-моторных реакций, галоперидол оказывал транквилизирующее действие на состояние ярости, агрессивности, вызванные электростимуляцией тех же структур.

Иначе развивалось действие препарата на сердечно-сосудистые и другие вегетативные реакции, вызванные активацией ростральных зон мозга. Облегчения амплитуды прессорного сдвига при раздражении передней гипоталамической области и ростральных отделов вентромедиального ядра у кошек, как

завило, не
ращения
зрастала и
Как и пр
них доз гало
сь измене
меньшение
лишь при вве

Рис. 34. Влияние
галоперидола на
вики, возника
ческой стимул

У
А — стимуляция м
стимуляция вентро
означения как на р
лок — дозы гал

Депрессор
при активаци
септальной з
апазоне мал
и эмоционал
галоперидол
в прессорны
нялся. Полн
галоперидол
Существо
химический
вмешательст
нейронов (К
и соавт., 19
этих соедине
ций может
моноаминерг
муса, либо
через различ
ческие меха
чение.

Аминазин
давляют эмо
званных сти
стенки III

правило, не развивалось. Однако параллельно регистрируемые сокращения 3-го века и мочевого пузыря усиливались. Резко возрастала интенсивность моторного ответа.

Как и при введении аминазина, угнетающее действие больших доз галоперидола (3—5 мг/кг) в большей степени проявлялось изменениями конфигурации кривой прессорного сдвига. Уменьшение амплитуды ответа (на 60%) у кошек возникает лишь при введении 5—7 мг/кг.

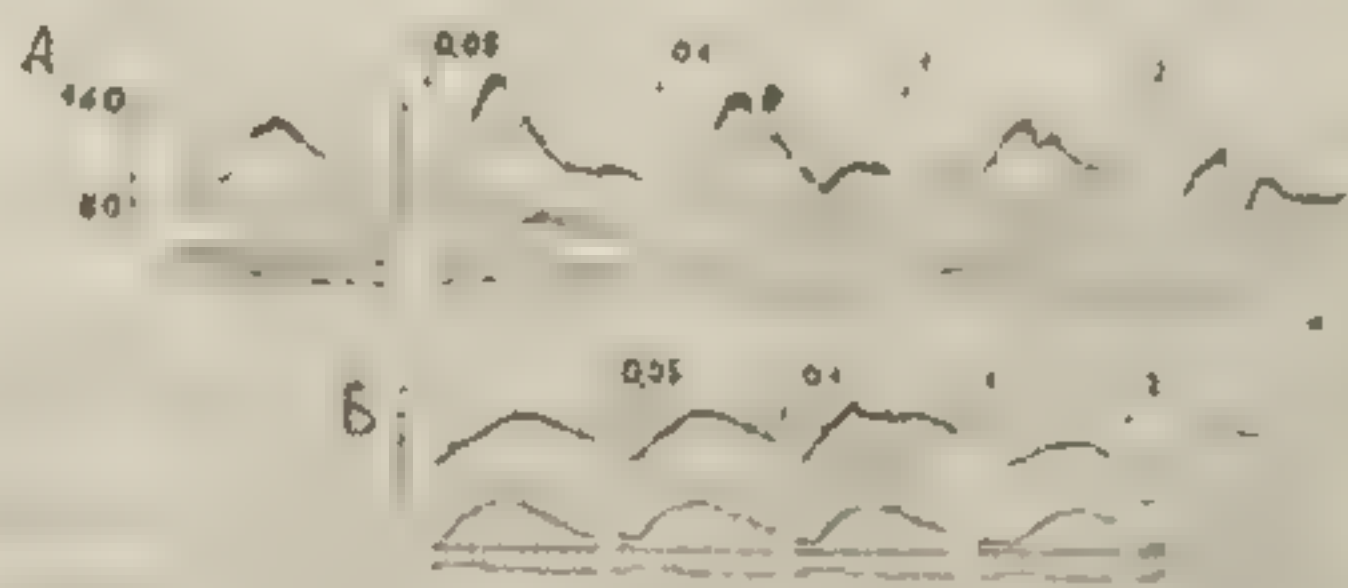


рис. 34. Влияние нарастающих доз галоперидола на висцеральные сдвиги, возникающие при электрической стимуляции гипоталамуса у кошек

А — стимуляция мамиллярного ядра, Б — стимуляция вентромедиального ядра. Обозначения как на рис. 30. Цифры у стрелок — дозы галоперидола в мг/кг

Депрессорные сосудистые реакции, возникавшие у кроликов при активации ростральных отделов гипоталамуса и медиальной септальной зоны, напротив, подавлялись галоперидолом в диапазоне малых доз 0,35—0,5 мг/кг. Несмотря на это, угнетение и эмоциональная инактивность углублялись. В больших дозах галоперидол мог полностью извращать депрессорный ответ в прессорный. Характер поведенческих проявлений не изменялся. Полностью прессорный ответ такого типа подавляется галоперидолом лишь в дозах 6—10 мг/кг.

Существует немало фактов, позволяющих связывать нейрохимический механизм действия аминазина и галоперидола с их вмешательством в функцию центральных моноаминергических нейронов (Карлсон, Лидквист, 1963; Анден и соавт., 1966; Фалк и соавт., 1969 и др.). Очевидно, неоднотипность воздействия этих соединений на разные варианты сердечно-сосудистых реакций может быть связана либо с особенностями распределения моноаминергических нейронов в разных субстратах гипоталамуса, либо с характером реализации вазомоторных эффектов через различные нисходящие каналы, в которых моноаминергические механизмы имеют неоднозначное функциональное значение.

Аминазин и галоперидол в сравнительно небольших дозах подавляют эмоциональные проявления поведенческих реакций, вызванных стимуляцией медиальных отделов гипоталамуса (ядра зранных стимуляцией медиальных отделов), наиболее стенки III желудочка, каудовентральные отделы), наиболее

богатых нейронами и терминалями, содержащими норадреналин. Однако, так называемые эмоционально-выразительные проявления — комплекс моторных и вегетативных реакций, интеграция которых осуществляется на ди- и мезенцефалическом уровнях, при этом не подавляется. Не угнетаются (хотя и видоизменяются) сдвиги сосудистого тонуса, сопутствующие поведенческой реакции. Можно полагать, что психотропный эффект аминазина и галоперидола обусловлен видоизменением восходящих моноаминергических систем, тогда как нисходящие влияния от перивентрикулярной системы гипоталамуса не подавляются этими веществами в таком диапазоне доз.

Устойчивость прессорных ответов, вызванных стимуляцией передних и медиальных отделов гипоталамуса (у кроликов), входит в противоречие с данными о высоком содержании в этих зонах норадреналина. Однако этот эффект может быть связан с особенностями организации нейрональных связей этих зон (Криг, 1930; Наута, 1960; Сентаготан и соавт., 1965).

Таким образом, анализ действия психодепрессантов на вегето-моторные проявления, возникающие при активации тех же «точек», откуда развивались разные типы эмоционального поведения, показал, что в диапазоне малых (транквилизирующих) доз препараты могут усиливать вегето-моторные реакции, хотя вызванные электростимуляцией изменения в эмоциональном состоянии подавляются. В наиболее полном объеме такая диссоциация развивается при использовании метамизила, скополамина и галоперидола. Угнетающее действие больших доз веществ на вегето-моторные реакции также не коррелирует с изменением поведения, его эмоциональными и даже моторными компонентами. Однако выявляется достаточно четкая зависимость между чувствительностью вызванных стимуляцией висцеральных реакций к препарату и нейрохимической организацией раздражаемой зоны.

ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕС И ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ СИСТЕМА

В предыдущем разделе был рассмотрен вопрос о корреляции между поведенческими и вегетативными проявлениями, вызванными центральной электрической стимуляцией. Однако любая схема интегративных механизмов поведения будет неполной, если в ней недостает гуморального звена, несомненно присутствующего в комплексных эффектах центральной стимуляции, особенно такой структуры, как подбугорье. В ранее опубликованных работах (Звартау, Макаров, 1968; Звартау и соавт., 1969) представлялись данные о связи между активацией гипоталамуса и поступлением в кровь и ликвор некоторых нейрогормонов. Эти работы убедили нас в перспективности изучения гуморальных коррелятов эмоциональных моделей. Особенно

важно выявление такой корреляции в отношении системы «гипофиз — кора надпочечников», одной из наиболее чувствительных к стрессорным (в том числе и эмоциогенным) воздействиям.

Разработка данного аспекта исследований стимулируется все возрастающей актуальностью проблемы «эмоционального напряжения», его физиологических основ и фармакологической регуляции. На основе этих предпосылок в течение последних лет выполнялись серии острых и хронических экспериментов на кошках, в которых определялось содержание в крови 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) при разных поведенческих реакциях, возникающих при стимуляции подбугорья. Задача этих опытов состояла в выявлении корреляции эмоциональных и гормональных компонентов поведенческой реакции. На моделях натуральных поведенческих актов получено достаточно много данных о связи эмоционального напряжения со стимуляцией секреции кортикотропина (Лишшак, Эндреци, 1967; Науменко, 1971). Поэтому специальная цель исследования заключалась в выяснении вопросов о том: а) в какой степени эта связь распространяется на «центральные» модели эмоциональных реакций; б) имеются ли различия между гормональным компонентом эмоциональных реакций различной модальности (например, ярость, страх, поиск и т. п.) и в какой мере психотропные средства влияют на гормональный компонент комплексного эффекта центральной стимуляции.

СЕКРЕЦИЯ 17-ОКС ПРИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА

Было выполнено 3 серии опытов: острые (30 кошек), хронические (18 кошек) и контрольные (7 животных в острых и 6 в хронических опытах). Электрическая стимуляция (ЭС) производилась в острых опытах у 23 животных, а в хронических у 12 кошек (17 точек). При ЭС подбугорья у исследованных животных наблюдались следующие поведенческие реакции: «истинная» ярость (17 точек), «ложная» ярость (2), страх с убеганием (9), поисковая реакция (5), двигательные реакции (9). Определение типов реакций, параметры ЭС, методика вживления и регистрации подробно были представлены ранее (Звартау, 1968, 1969; Штейн, 1972).

В хронических экспериментах кошкам вживляли полихлорвиниловые катетеры в правое предсердие (через наружную яремную вену) под рентгенологическим контролем. Во время опыта у ненаркотизированного, свободно передвигающегося животного производилось раздражение гипоталамуса по определенной программе. ЭС состояла из серии раздражений по 15 сек. ежеминутно в течение 15 мин (иногда по 30 сек 1 раз в 2 мин в течение 30 мин) при параметрах, оптимальных для поведенческой реакции. Заборы крови для определения 17-ОКС

брали до ЭС, сразу после и через 15-минутные интервалы в течение 60—90 мин. Концентрация 17-ОКС определялась в плазме флюорометрическим методом по Панкову и Усватовой (1965).

В острый опыт поступали кошки с предварительно вживленными электродами, у которых определялся тип поведенческой реакции и оптимальные параметры ЭС. Интервал между операцией имплантации и опытом по определению 17-ОКС составлял не менее 1—2 недель. Во время опыта животные обездвигивались листеноном, поддерживалась искусственная вентиляция и канюлировались сосуды шеи.

Исходный уровень 17-ОКС в разных сериях опытов был неодинаковым и зависел от травматичности подготовительных манипуляций. Так, при проведении трахеостомии и канюлировании сосудов у обездвигивенного животного без наркоза концентрация 17-ОКС сразу после операции составляла 90 ± 21 мкг/100 мл, однако в течение 30—40 мин она снижалась до 20—40 мкг/100 мл. Если оперативная подготовка производилась под эфирным наркозом, то исходный уровень 17-ОКС (через 1,5 часа после прекращения ингаляции) колебался в пределах 10—22 мкг/100 мл. В дальнейшем, при ЭС подбугорья в острых опытах наркотик не использовался, однако после операции выжидали 30—40 мин и начинали ЭС при концентрации 17-ОКС не выше 40 ± 10 мкг/100 мл. В хронических опытах уровень стероидов в контрольном заборе плазмы был в пределах 23—28 мкг/100 мл.

На рис. 35 показаны изменения концентрации 17-ОКС при ЭС, вызывающей реакцию «истинной» ярости, при разных режимах раздражения в острых и хронических опытах. Обращают на себя внимание два варианта гормонального ответа на ЭС. В одном случае во время ЭС концентрация 17-ОКС возрастает и после окончания раздражения плавно снижается или некоторое время возрастает и затем снижается даже ниже исходного уровня (верхний график). В другом случае (нижний график) во время ЭС уровень 17-ОКС несколько повышается или даже не изменяется, но после окончания ЭС происходит своего рода феномен «высвобождения» — концентрация гормонов резко возрастает. Ни индивидуальные особенности поведенческой реакции, ни локализация электродов не коррелируют с тем или иным вариантом гормонального сдвига. Эти варианты гормональной реакции условно были обозначены как I тип и II тип. Критерием для их различения служил характер кривой после окончания ЭС. Пропорциональный прирост или уменьшение крутизны (или снижение) были основанием для отнесения реакции к I типу, тогда как непропорциональный прирост (увеличение крутизны) позволяет отнести реакцию ко II типу.

Выраженность сдвига 17-ОКС, как видно из рис. 35, была большей у животных в свободном поведении. В основе этого, возможно, лежит ряд факторов, однако важнейшее значение

рис. 35. Изменения концентрации 17-ОКС при электрической стимуляции гипоталамуса, вызывающей реакцию «истинной» ярости. Верхний график — I тип гормонального ответа. Светлые кружки — острые опыты, темные — хронические. По оси ординат — изменение концентрации 17-ОКС, по оси абсцисс — время с момента начала стимуляции. О — исходный уровень, отмеченный со стрелкой.

рис. 36. Изменения концентрации 17-ОКС при электрической стимуляции гипоталамуса, вызывающей реакцию «страха с убеждением» (Б, К). Треугольники — острые опыты, кружки — хронические. По оси ординат — изменение концентрации 17-ОКС, по оси абсцисс — время с момента начала стимуляции. О — исходный уровень, отмеченный со стрелкой.

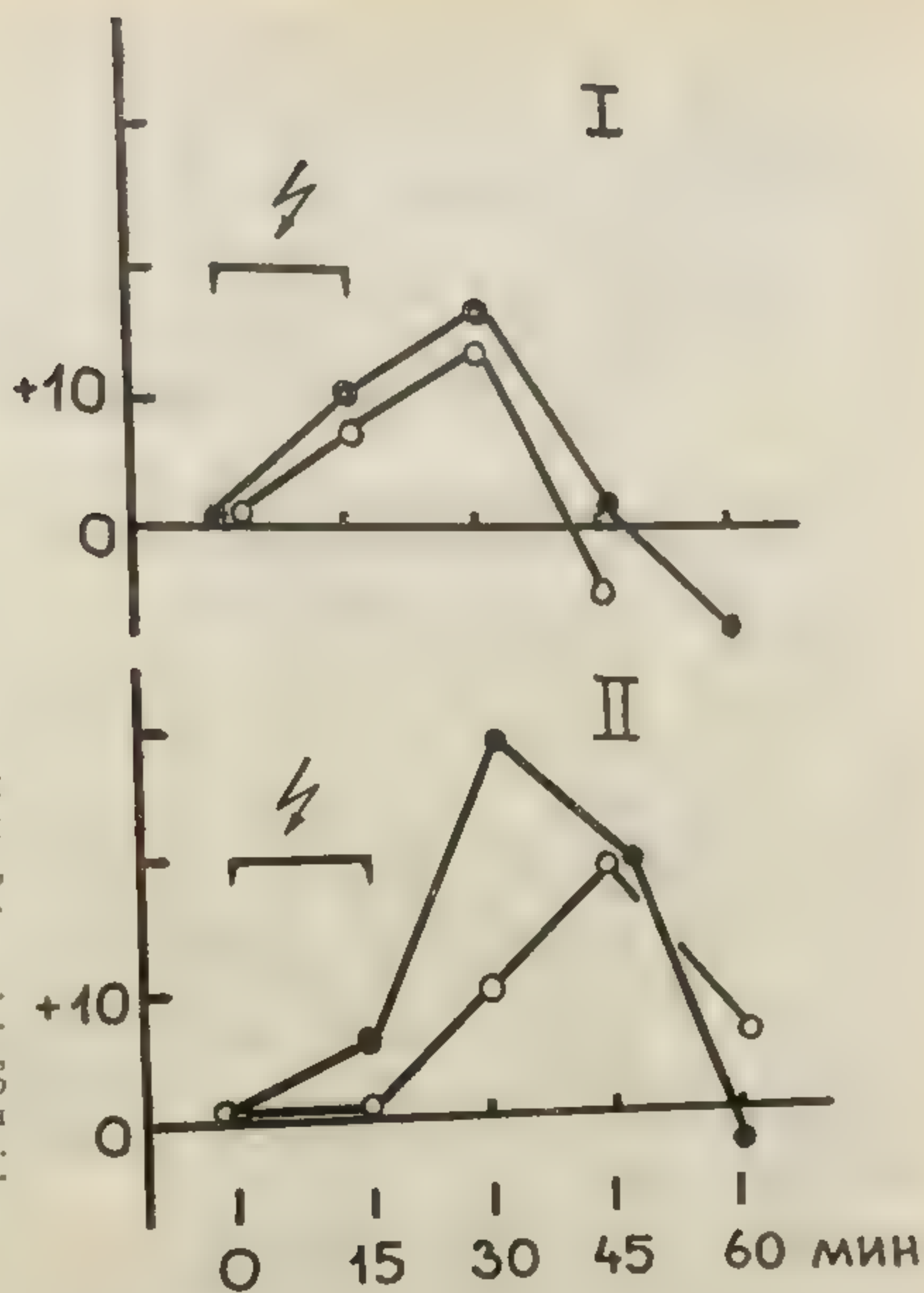


Рис. 35. Изменение уровня 17-ОКС при электрическом раздражении гипоталамуса, вызывающем реакцию "истинной ярости"

Верхний график — I тип, нижний — II тип гормональной реакции. Светлые кружки — острые, темные — хронические опыты. По оси ординат — изменение уровня 17-ОКС, по оси абсцисс — время. Период стимуляции отмечен линией со стрелками.

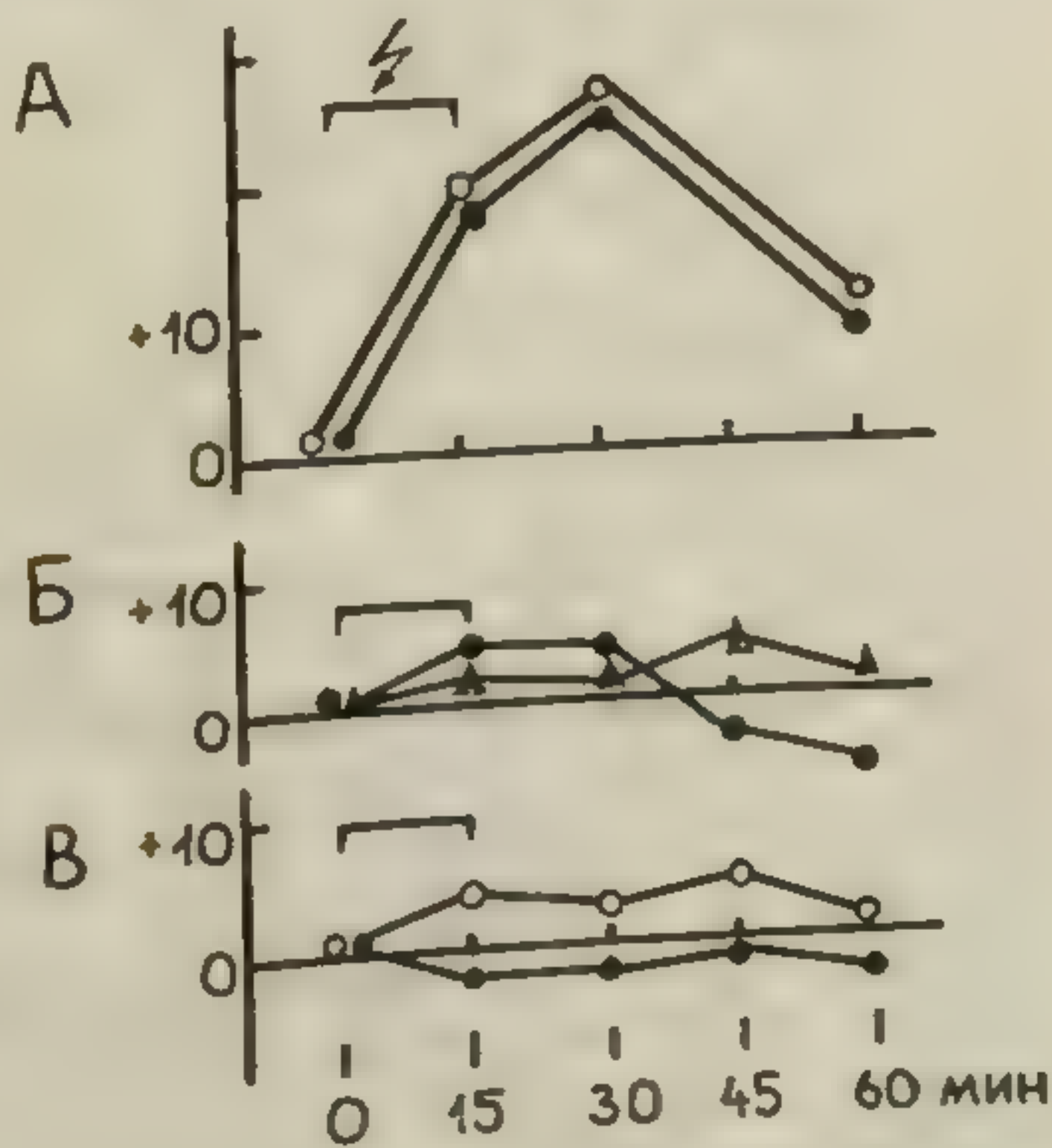


Рис. 36. Изменение уровня 17-ОКС при электрическом раздражении гипоталамуса, вызывающем реакцию страха с уходом (А), "ложной" ярости (Б, кружок), поиска (Б, треугольник), двигательные реакции (В)

Остальные обозначения, как на рис. 35

имеет большая интенсивность стресса при реакции «истинной» ярости в хроническом опыте. Действительно, на фоне ЭС гипоталамуса в этом случае применяются и экстероцептивные воздействия (замахивание, приближение экспериментатора, движения крысы, собаки и т. п.), провоцирующие аффективную атаку. Как подробно рассматривается в другом месте (см. статью Э. Э. Звартау в настоящем сборнике) такая внешняя стимуляция значительно усиливает гипоталамическую тест-реакцию «истинной» ярости.

На рис. 36 А представлена обобщенная кривая опытов с реакцией страха с убеганием. В целом, конфигурация кривой может быть отнесена к I типу, поскольку только 2 точки из 9 (по одной в остром и хроническом опыте) при ЭС были связаны со II типом реакции, который к тому же был слабо выраженным, с высоким возрастанием уровня 17-ОКС в период ЭС и незначительным возрастанием крутизны кривой после окончания раздражения. При сравнении этого графика с кривыми реакции 17-ОКС при «истинной» ярости отмечается значительно большее (в 2 раза) возрастание стероидов в период серии раздражений, что же касается величины максимального прироста, то она сравнима в обоих случаях. Заметно также совпадение кривых острых и хронических опытов. Возможно, это связано и с тем, что при данной реакции никаких провоцирующих воздействий не применялось.

Результаты опытов с другими вариантами вызванных поведенческих сдвигов представлены на рис. 36 Б и В. Реакции «ложной» ярости (без направленной агрессивности), поиска, а также двигательные реакции, не носящие характера координированных поведенческих проявлений, не сопровождались достоверным изменением содержания 17-ОКС в плазме. При сопоставлении выраженности гормональной реакции с локализацией электродов выяснилось, что максимальный прирост 17-ОКС наблюдался при ЭС медиального пучка, вентро- и дорзомедиальных ядер (40—46 мкг/100 мл) и меньшая по величине реакция при раздражении латерального гипоталамуса и верхней части стенки III желудочка (19—20 мкг/100 мл).

С целью контроля были выполнены опыты с введением естественного стимулятора секреции кортикостероидов — АКТГ. Препарат вводился бодрствующим кошкам в свободном поведении в достаточно больших (12 ЕД) и супермаксимальных (50 ЕД) дозах для того, чтобы проверить секреторную мощность надпочечников. Значительное увеличение дозы не приводит к увеличению крутизны нарастания, т. е. надпочечник в этом случае работает с максимальной мощностью (в диапазоне, примерно, 10—20 мкг/100 мл за 10—15 мин). Большая доза АКТГ приводит к тому, что данный эффект (выброс кортикостероидов) продолжается дольше, что позволяет достичь более высокой окончательной концентрации гормонов в крови. Конфигурация

соответств
АКТГ
(1970), Мэ
опытах, особ

КОРРЕЛЯЦИ
КОМ

По современн
почечников я
нально единой
мы, играющей
зма (Ганонг, 1
ойткевич, 1967;
Юленов, 1971).
азрушению под
ходны у разных
делам гипотала
ую и мамилляр
таламус (Порте
Манжили и соав
Сентаготай и со
ствляется через
фундибулярный
причем парвоце
тропинрилизинг-
вентральную ча
клетки ретрохиа
диальную часть
Независимо
торных элемент
связи с повед
и именно гипот
рующим механиз
тативные и го
смысловой ком
мы исходили из
указанных зон
усилить секре
полагалось, что
«гипоталамус —
в определенном
ций и гормона
нальные реакц
лись увеличен
массивным, за
чечников. Псе

кривой соответствует I типу. Наши данные по действию различных доз АКТГ совпадают с результатами работ Фолкова и соавт. (1970), Мэзона (1962), хотя секреторная мощность в наших опытах, особенно хронических, несколько выше.

КОРРЕЛЯЦИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ РЕАКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ СТИМУЛЯЦИЕЙ ПОДБУГОРЬЯ

По современным представлениям секреция кортикостероидов надпочечников является финальным актом деятельности функционально единой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, играющей важную роль в адаптивных реакциях организма (Ганонг, 1963; Шрайбер, 1963; Манжили и соавт., 1966; Войткевич, 1967; Лишшак, Эндреци, 1967; Рыженков, 1968; Поленов, 1971). Данные по электрической стимуляции или разрушению подбугорья, полученные на кошках, не всегда сходны у разных авторов, но чаще других к АКТГ-активным отделам гипоталамуса относят срединное возвышение, туберальную и мамиллярную области, медиальный и вентральный гипоталамус (Портер, 1973; Накаяма, 1955; Ананд, Дуа, 1955; Манжили и соавт., 1966; Кацуки и соавт., 1971). По мнению Сентаготай и соавт. (1965), активация выброса АКТГ осуществляется через цепочку «парвоцеллюлярные ядра — тубероинфундибулярный тракт — порталые сосуды аденогипофиза», причем парвоцеллюлярная система, вырабатывающая кортикотропинрилизинг-фактор включает в себя аркуатное ядро, вентральную часть переднего перивентрикулярного ядра, мелкие клетки ретрохиазмальной области, а у кошек также вентромедиальную часть вентромедиального ядра.

Независимо от локализации «гипофизотропных» нейросекреторных элементов, очевидно, что они функционируют в тесной связи с поведением, адаптивной деятельностью животного, и именно гипоталамус является тем интегративным и координирующим механизмом, который объединяет поведенческие, вегетативные и гормональные компоненты поведения в единый смысловой комплекс. При выполнении настоящих экспериментов мы исходили из данных литературы о том, что путем прямой ЭС указанных зон подбугорья можно активировать выброс АКТГ и усилить секрецию кортикоидов надпочечниками. При этом предполагалось, что функциональная связь деятельности системы «гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников» проявляется в определенном параллелизме, корреляции поведенческих реакций и гормональных сдвигов. Действительно, только эмоциональные реакции агрессивно-оборонительного типа сопровождались увеличением секреции 17-ОКС, причем увеличением массивным, зачастую на пределе секреторной мощности надпочечников. Псевдоаффективные реакции (например «ложная»

ялость), двигательные эффекты не сопровождаются закономерным повышением уровня кортикостеронидов в крови.

Любопытно сравнение гормональной реакции при двух видах эмоциональных проявлений — ярости и страхе. При реакции страха отмечалось массивное возрастание секреции 17-ОКС, причем конфигурация кривой сходна с таковой при действии естественного активатора надпочечников — АКТГ. Важно, что интенсивный прирост наблюдается уже во время серий ЭС. Гормональная кривая при реакции «истинной» ярости отличается двумя признаками: а) меньшим, в целом, возрастанием уровня 17-ОКС в период стимуляции и б) большим количеством вариантов, обозначенными как «реакции II типа», характеризующихся возрастанием секреции после прекращения серии ЭС в виде своеобразного явления «отдачи».

Что касается первого различия, то оно, возможно, реально отражает сравнительную стрессогенную силу рассматриваемых эмоциональных состояний. Действительно, эмоциональный стресс — это прежде всего состояние, развивающееся на основе страха, тревоги, что неоднократно отмечалось в литературе (Науменко, 1971). Неожиданным для нас была высокая частота реакций II типа при «истинной» ярости. В генезе данной реакции могут иметь значение различные причины. Возможно, что в этом случае в активную зону при ЭС подбугорья вовлекаются нервные элементы, обладающие тормозным действием на секреторные нейроны. После окончания ЭС тормозная реакция снимается по механизму высвобождения, что и проявляется в виде феномена «отдачи». Говорить о конкретной функциональной специфичности этих гипотетических тормозных элементов затруднительно, однако возможно, что ими являются нейроны, чувствительные к гликокортикоидным гормонам, которые реализуют регуляторную отрицательную обратную связь в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе. Во всяком случае, по опытам со стимуляцией и разрушением такие угнетающие секрецию эффекты известны (Кригер и Вагман, 1961; Лишшак, Эндрейс, 1967).

Постулируемые тормозные элементы могут относиться и к системе положительного подкрепления, «награды», которая обладает антистрессорными свойствами (Макаренко, 1973). Известно, что реакция ярости не обладает отчетливыми «наказующими» свойствами и не может использоваться для выработки навыков выключения и избегания (Звартау, Паткина, 1973). Более того, на основе ЭС этих точек можно даже получить реакцию самостимуляции (Граштан и соавт., 1965). Во всяком случае состояние ярости и страха в плане мотивационно-подкрепляющих характеристик резко различаются. Интересно, что при реакциях побега также может вырабатываться реакция самостимуляции, что связано со спецификой моделей поведенческих реакций при центральной ЭС, поэтому не исключены гормональные реакции

в этом случае
точек.
регуляции б
реакция II
ласти медна
ые электрод
Известно, что
ющих тормозн
числе и на се
факт дает
ождения рас

В соответствии с
ия (Козловска
Дельгадо, 196
менее избирате
лексных ответ
почему при с
проявлениям
людаются раз
Более того,
реции кортикос
ых» реакциях бе
аях, видимо, а
ейроэндокринны
ложной» ярости
ет агрессивност
то в случае эм
оведенческого
в остальных слу
ни этих ответ
в смысловой ко

ги

При исслед
на нейроэндок
званных ЭС
сравнительно
Вопрос заклю
ствия психоти
нии поведения
параты из гр
торов (оксид
животных б
различием, ч
екции препа

II типа и в этом случае, что отмечалось, хотя и в стертой форме, при ЭС двух точек.

Зона коагуляции большинства электродов, при ЭС которых отмечалась реакция II типа, частично или полностью располагалась в области медиального продольного пучка переднего мозга, а остальные электроды были в медиальной преамиллярной области. Известно, что медиальный пучок является проводником нисходящих тормозных септальных и переднемозговых влияний, в том числе и на секрецию АКТГ (Лишшак, Эндрейс, 1967). Этот факт дает основание для еще одной трактовки происхождения рассматриваемого варианта гормональной реакции.

В соответствии с концепцией фрагментарной организации поведения (Козловская, Вальдман, 1963; Вальдман, 1969, 1971, 1972; Дельгадо, 1964) в определенных условиях возможна более или менее избирательная активация тех или иных фрагментов комплексных ответных реакций. Это представление помогает понять, почему при сходных или даже аналогичных по поведенческим проявлениям реакциях, например ярости или страха, наблюдаются различные по выраженности гормональные ответы. Более того, оно объясняет некоторые случаи увеличения секреции кортикостероидов при двигательных реакциях или «не-секретии» реакций без видимых поведенческих сдвигов. В этих случаях, видимо, активируются более или менее избирательно нейроэндокринные фрагменты вызванной реакции (подобно «ложной» ярости), при которой налицо выражение эмоции, но нет агрессивности. Однако количественный анализ показывает, что в случае эмоциональной реакции вероятность сочетанного поведенческого и гормонального ответов значительно выше, чем в остальных случаях, что позволяет сделать выводы о координации этих ответов, включении нейроэндокринного компонента в смысловой комплекс целенаправленного поведения.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫХ ВЛИЯНИЙ

При исследовании действия фармакологических препаратов на нейроэндокринные компоненты поведенческих реакций, вызванных ЭС подбугорья, мы не ставили перед собой задачу сравнительного изучения антистрессорного действия веществ. Вопрос заключался в выяснении принципиальных типов воздействия психотропных средств с позиций фрагментарной концепции поведения. В этой серии экспериментов использовались препараты из группы нейролептиков (галоперидол) и транквилизаторов (оксидин, метамизил). Схема опыта на хронических животных была аналогична рассмотренной выше, с тем лишь различием, что ЭС производилась через 15—20 мин после инъекции препаратов. Перед серией раздражений определялась

концентрация 17-ОКС для выяснения сдвигов их фонового уровня под действием веществ.

При интерпретации эффектов препаратов мы исходили из общепринятых представлений о нервной регуляции секреции АКТГ, в соответствии с которыми секреторные элементы гипоталамуса продуцируют рилизинг-фактор (РЛФ), который по

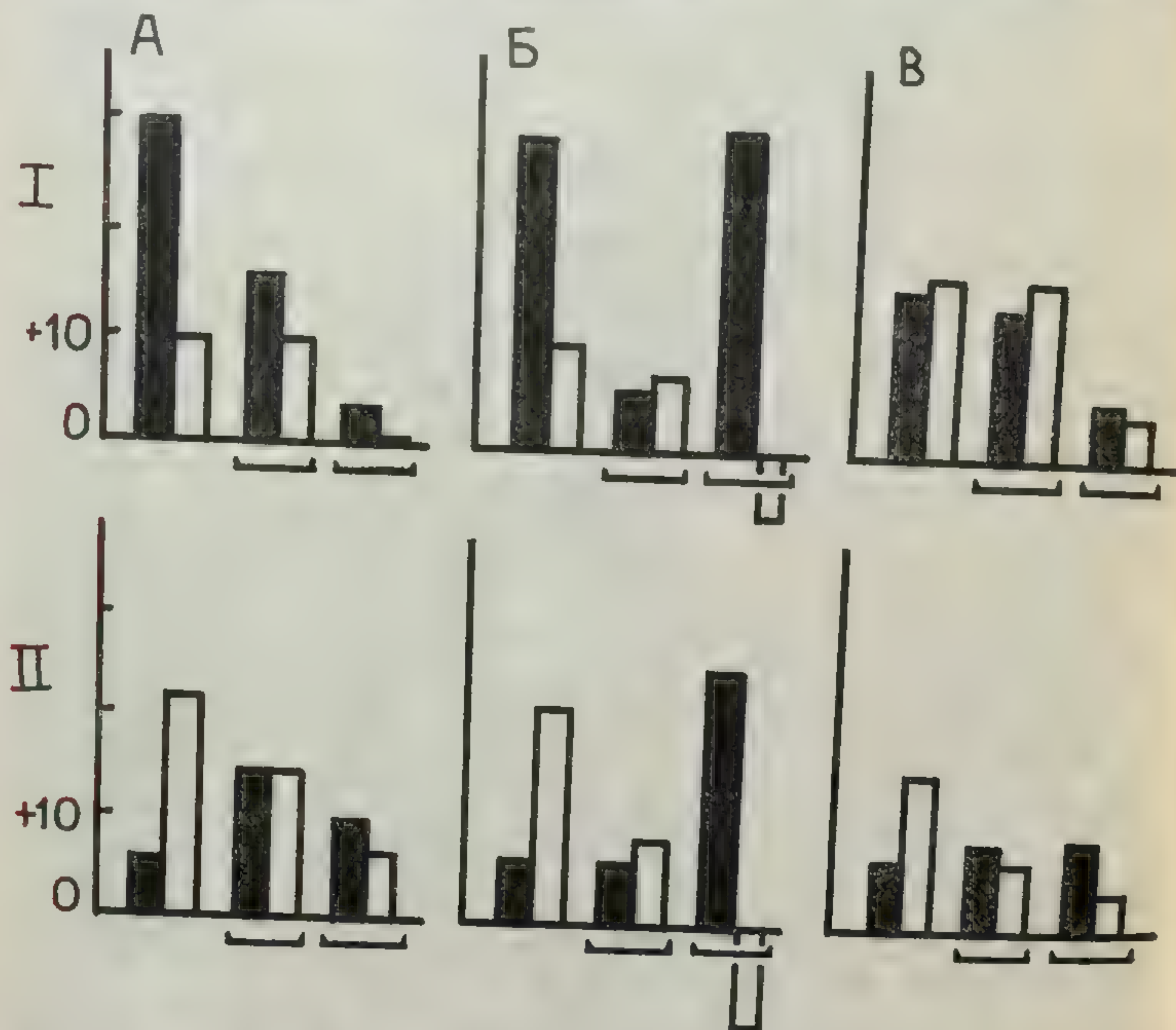


Рис. 37. Влияние психодепрессантов на гормональные реакции I (верхний график) и II (нижний график) типов
А — оксилидин, Б — метамизил, В — галоперидол. По оси ординат — изменение уровня 17-ОКС, по оси абсцисс — дозы препаратов. Темный столбик — сдвиг концентрации 17-ОКС к моменту окончания серии стимуляций, светлый столбик — то же через 15—20 мин после окончания раздражения

портальной системе поступает в аденогипофиз и стимулирует образование АКТГ. Тормозной контроль за продукцией РЛФ осуществляется по механизму отрицательной обратной связи посредством чувствительных к кортикостероидам тормозных элементов. Тормозные влияния могут поступать и через нервные связи, например, медиального продольного пучка. Выделение РЛФ и АКТГ контролируется тоническими и фазическими системами, последняя, в частности, связана со стрессорной, в том числе и эмоционально-стрессорной реакцией.

результатов
возраста
находится
как от
стрирует с
15 мин по
исследов
прогр
етное в дозе
прироста
II ти
показате
12 мг/кг. М
во время,
II типа. О
секрецию во
тающее дейс
мг/кг. При
шал прирост
уровня 17
или даже уве
дражения.

Направлен
и торм

Препарат

Оксилидин

Метамизил

Галоперидол

На осно
интерпретир
таблицы, ф
действие, о
на регулято
зах. Интере
кривой, но
(например,
страха). Э

В реальных опытах после введения всех препаратов происходило возрастание фонового уровня 17-ОКС. Величина прироста находилась в пределах 6—10 мкг/100 мл и достоверно не зависела как от вида вещества, так и от введенной дозы. Рис. 37 иллюстрирует сдвиги в уровне 17-ОКС к моменту окончания ЭС через 15 мин после серии раздражений в контроле и после введения исследованных препаратов в различных дозах. Оксилидин вызывал прогрессивное уменьшение реакции I типа, особенно заметное в дозе 8—12 мг/кг. Доза 3—5 мг/кг вызывала увеличение прироста во время и уменьшение прироста после ЭС при реакциях II типа. Тот же эффект, но при меньшей амплитуде обоих показателей, отмечен при введении оксилидина в дозах 8—12 мг/кг. Метамизил в дозе 0,5—1 мг/кг уменьшал прирост как во время, так и после серии раздражений при реакциях I и II типа. Однако большая доза препарата резко усиливала секрецию во время ЭС. Галоперидол оказывал заметное угнетающее действие при реакциях первого типа только в дозе 4 мг/кг. При реакциях II типа препарат в дозе 1 мг/кг уменьшал прирост во 2-м периоде, незначительно повышал увеличение уровня 17-ОКС в период ЭС, а в дозе 4 мг/кг не изменял или даже увеличивал прирост кортикостероидов во время раздражения.

Таблица 1

Направленность эффекта психодепрессантов на секреторные и тормозные нейроэндокринные элементы подбугорья

Препарат	Доза в мг/кг	Влияние на секреторные элементы	Влияние на тормозные элементы
Оксилидин	3—5	Не влияет или угнетает	Угнетает
	8—12	Угнетает	Угнетает
Метамизил	0,5—1	Угнетает	Не влияет
	5	Возбуждает (?)	Угнетает (?)
Галоперидол	1	Не влияет, угнетает	Незначительно угнетает
	4	Угнетает	Не влияет, угнетает

На основе полученных данных действие препаратов можно интерпретировать следующим образом (табл. 1). Как видно из таблицы, фармакологические препараты оказывают сложное действие, отражающее влияние не только на секреторные, но и на регуляторные элементы, а также неидентичное в разных дозах. Интересно, что эффект препарата зависит не только от типа кривой, но, подчас, и от особенностей поведенческой реакции (например, в действии галоперидола при реакциях ярости и страха). Это является еще одним доказательством того, что

нейроэндокринные компоненты функционируют координированно с другими «фрагментами» целостной поведенческой реакции. Действительно, отмечалось, что галоперидол способен подавлять активно-оборонительное поведение при защитной реакции, вызванной ЭС подбугорья, но увеличивать удельный вес пассивно-оборонительного поведения в структуре ответных проявлений (см. статьи Э. Э. Звартау и Е. Б. Катковой, К. Г. Гельдыева в настоящем сборнике).

Известно, что для стрессорной и базальной, фоновой секреции АКТГ постулируются различные системы (Манжили и соавт., 1966; Голд, Ганонг, 1967). Полученные данные являются еще одним доказательством в пользу самостоятельности тонической системы регуляции выделения АКТГ, поскольку влияние исследованных препаратов на фоновый уровень 17-ОКС не зависело от характера и выраженности их действия на физическую активацию гипоталамо-гипофизарной системы при ЭС-подбугорья.

Поскольку специальной задачей предпринятого исследования было выявление связи эмоциональных и эндокринных компонентов вызванных реакций, представляет интерес сопоставление действия препаратов на эти компоненты (табл. 2).

Таблица 2

Влияние исследованных психодепрессантов на эмоциональное состояние и суммарную секрецию 17-ОКС у кошек

Препарат	Доза в мг/кг	Поведенческие проявления (эмоциональное состояние)		Суммарная секреция 17-ОКС	
		Ярость	Страх	Ярость	Страх
Оксилидин	3—5 8—12	0 ↓	↓	0 ↓	↓
Метамизил	0,5—1 5	↓ ↓	↓ ↓	0, ↓ ↓	0, ↓ ↓
Галоперидол	1 4	↓ ↓	0, ↓ ↑	↓ ↓	0 ↑

Обозначения: ↓ — угнетение, ↑ — облегчение, 0 — отсутствие эффекта.

Как видно из таблицы 2, между изменением эмоциональных и эндокринных компонентов под влиянием исследованных препаратов отмечается определенный параллелизм. Однако в структуре эмоционального поведения и в системе регуляции АКТГ-секреции под влиянием фармакологических препаратов происходят, как следует из вышеприведенного анализа, сложные перестройки, изменение внутренних связей отдельных фрагментов целостной реакции или соподчинения отдельных элементов единого в функциональном отношении фрагмента.

В
НА С
ЭМОЦИО
ПС

Большим
наблюдений
нарушений л
тогенезе ряд
инфаркт ми
значение эм
нарушения
щие при э
блему для л

Изучение
вегетативны
ные прямо
дает возмож
тральной н
вании данн
ловской, Э.
ственно, ч
сомато-веге
званного а
перименте,
ранее. В н
тивных кор
щих при п
опыта, пре
отметить р
дидась ре
натуральн
в условиях
чимые воз
явлений п
(Брейди и
этой проб
состояла
на сомато
ния в хро

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА СОМАТО-ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ, ВЫЗВАННОГО ПСИХОГЕННЫМИ СТРЕСС-СТИМУЛАМИ

Н. Б. АФАНАСЬЕВА, А. БЕШИМОВ

Большим количеством клинических и экспериментальных наблюдений показано, что в основе многих сомато-вегетативных нарушений лежит длительное эмоциональное напряжение. В патогенезе ряда тяжелых заболеваний (гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, бронхоспазм и др.) имеют существенное значение эмоционально-стрессовые факторы. Именно поэтому нарушения вегетативного и гормонального баланса, возникающие при эмоциональном стрессе, представляют важную проблему для практической и теоретической медицины.

Изучение влияния фармакологических препаратов на сомато-вегетативные проявления эмоционального напряжения, вызванные прямой электростимуляцией гипоталамических структур, дает возможность судить о действии вещества на субстраты центральной нервной системы, принимающие участие в возникновении данной эмоциональной реакции (см. статью М. М. Козловской, Э. Э. Звартау в настоящем сборнике). Вполне естественно, что изучение действия нейротропных средств на сомато-вегетативные проявления эмоционального стресса, вызванного адекватной психогенной ситуацией в хроническом эксперименте, может дать результаты отличные от полученных ранее. В настоящее время экспериментальные данные о вегетативных коррелятах эмоций и эмоциональных реакций, возникающих при психогенной стресс-ситуации в условиях хронического опыта, представлены незначительным количеством работ. Можно отметить работы (Адамс и соавт., 1969, 1971), в которых проводилась регистрация вегетативных коррелятов так называемых натуральных эмоций, возникающих у животных, находящихся в условиях свободного поведения, в ответ на биологически значимые воздействия; работы по определению вегетативных проявлений при условнорефлекторных эмоциональных состояниях (Брейди и соавт., 1969 и др.). Психофармакологические аспекты этой проблемы совсем не разработаны. Цель настоящей работы состояла в изучении влияния некоторых психотропных средств на сомато-вегетативные проявления эмоционального напряжения в хроническом эксперименте.

ОЦЕНКА СОМАТО-ВЕГЕТАТИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

У кошек, находящихся в условиях свободного перемещения в экспериментальной камере, регистрировались сдвиги артериального давления через фторопластовый катетер, вживленный в сонную артерию и заполненный гепарином. Конец катетера выводился под кожей на заднюю поверхность шеи. Регистрация системного артериального давления проводилась с использованием индуктивного датчика, представляющего собой преобразователь линейных перемещений мембраны в электрический сигнал, поступающий через усилитель на самописец. Дыхание регистрировалось посредством угольного датчика, находящегося на грудной клетке животного. К коже правой передней и левой задней конечностей подшивались константановые отводящие электроды, посредством которых через усилитель на самописце регистрировали частоту сердечных сокращений. В мышцу правой задней конечности имплантировались отводящие электроды для регистрации миограммы. Запись ответных сомато-вегетативных проявлений (системного артериального давления, частоты сердечных сокращений, дыхания, миограммы) велась на чернильном самописце типа УСЧ 8-03.

Эмоционально-стрессовые ситуации создавались посредством предъявления подопытному животному ряда натуральных, биологически значимых стресс-стимулов: посадка собаки, внезапное появление из отгороженного отсека камеры разъяренного, нападающего кота (агрессивность партнера вызывалась стимуляцией эмоциогенных зон гипоталамуса). В динамике развития ответной эмоционально-поведенческой реакции животного было выделено три этапа: 1) *эмоциональное напряжение* — от момента появления в камере стресс-стимула до взаимодействия с ним. В этот период животное оценивало биологически значимый сигнал и у него развивалось соответствующее эмоциональное состояние (ярость, тревога, страх), со всеми его соматическими и вегетативными проявлениями; 2) *собственно ответная эмоционально-поведенческая реакция* (драка, побег), характеризующаяся сложным комплексом моторных проявлений, вегетативными проявлениями и дальнейшим усилением эмоциональных выражений; 3) *период последствий* — после удаления стресс-объекта. В течение этого периода сохранялось более или менее продолжительное состояние эмоционального возбуждения с соответствующим комплексом сомато-вегетативных проявлений.

В отдельной серии опытов эмоционально-поведенческие проявления типа «страх» и «ярость» вызывались стимуляцией эмоциогенных зон гипоталамуса через предварительно вживленные электроды.

При ак-
трость), ин-
ило поэтап-
етативных
партнера вы-
ответствующ-
жимание уш-
аблюдалис-
не), некот-
артериально-
прерывисты-
зависела от
нера.

Близкая
ной реакци-
(удары пер-
лись резким
дыхание, вы-
ная прессо-
(рис. 39 I-А)
были стаби-
риального
соответство-
«драки». П-
в течение 4
возбужден-
спокойную
вала от со-
чалось чер-
рез 3—10

При па-
цированно-
лением ра-
характери-
(1 этап).
лись уреж-
тонуса, б-
шением си-
Дальнейш-
дения пар-
подопытн-
падающее
вотное со-
меры и
перис

**СОМАТО-ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ,
ВЫЗВАННЫХ ПСИХОГЕННЫМИ СТРЕСС-СТИМУЛАМИ**

При активно-оборонительной реакции агрессивного типа (ярость), индуцированной предъявлением другого кота, можно было поэтапно наблюдать развитие эмоциональных и сомато-вегетативных ее проявлений. Вид приближающегося агрессивного партнера вызывал у подопытного животного возникновение соответствующего эмоционального состояния, пилоэрекцию, прижимание ушей, голосовые реакции. В течение этого периода наблюдались изменения ритма сердечных сокращений (учащение), некоторое повышение мышечного тонуса и системного артериального давления (на 20—30 мм рт. ст.), дыхание было прерывистым, беспорядочным. Продолжительность этого этапа зависела от стремительности приближения разъяренного партнера.

Близкая конфронтация партнеров завершалась эмоциональной реакцией «драки» (2 этап). Соматические проявления (удары передними лапами, шипение, оскалывание) сопровождались резкими вегетативными изменениями (частое прерывистое дыхание, выраженная тахикардия, иногда с аритмией, выраженная прессорная реакция системного артериального давления) (рис. 39 I-A). Сдвиги системного артериального давления не были стабильными — фазы подъема сменялись снижением артериального давления почти до нормального уровня. Последнее соответствовало периодам «отдыха», перерывом в циклах «драки». После удаления стресс-объекта из камеры животное в течение 40—60 сек находилось в состоянии эмоционального возбуждения (3 этап) и, постепенно успокаиваясь, принимало спокойную позу. Нормализация вегетативных проявлений отставала от соматических. Восстановление сердечного ритма отмечалось через 1—1,5 мин, системного артериального давления через 3—10 мин.

При пассивно-оборонительной реакции типа «страх», индуцированной подсадкой в камеру собаки или внезапным предъявлением разъяренного кота, подопытное животное принимало характерную позу, шипело, прижимало уши, припадало к полу (1 этап). Указанные эмоциональные проявления сопровождались урежением, задержкой дыхания, повышением мышечного тонуса, брадиаритмией, постепенным и незначительным повышением системного артериального давления на 20—30 мм рт. ст. Дальнейшее развитие эмоциональной реакции зависело от поведения партнера. Если партнер не совершал активных действий, подопытное животное оставалось в прежней позе, если же нападающее животное пыталось приблизиться, то подопытное животное совершало побег или постепенно отступало в угол камеры и застывало там в напряженной позе (2 этап). В этот период отмечалось мочеиспускание, иногда дефекация. Этим

эмоциональным проявлениям сопутствовало дальнейшее повышение мышечного тонуса, тахикардия, тахиаритмия и максимальное повышение системного артериального давления.

После удаления стресс-объекта из камеры у животного в течение 30—60 сек сохранялась настороженность, тревога (3 этап). Восстановление вегетативных проявлений происходило в течение 2—3 мин (рис. 40 I-A, Б). Повторение стрессовой ситуации в течение короткого промежутка времени (3—5 стимуляций по 15 сек в течение 30 мин) приводило к выраженным, длительным (20—40 мин) сомато-вегетативным изменениям.

СОМАТО-ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА

При прямой электростимуляции гипоталамических структур наиболее выраженные и стремительно развивающиеся сомато-вегетативные изменения сопровождали эмоциональные реакции типа «ярость» и «страх».

Эмоциональная реакция «ярости» проявлялась в принятии угрожающей позы, пилоэрекции, оскаливании, рычании, шипении. На провоцирующие движения экспериментатора и на предъявляемые стресс-объекты подопытное животное нападало. Если провоцирующих факторов не было, животное оставалось в угрожающей позе, сопровождая ее голосовой реакцией. Вегетативные проявления возникали без отчетливого латентного периода и стойко сохранялись в течение всего периода стимуляции: артериальное давление возрастало (на 70—80 мм рт. ст.), отмечалась тахикардия (тахиаритмия). После окончания стимуляции эмоциональные проявления быстро исчезали. Восстановление вегетативных проявлений происходило в течение 2—10 мин.

При пассивно-оборонительной реакции типа «страх» животное оставалось в углу камеры, прижималось к полу, шипело, иногда наблюдалось мочеиспускание. С самого начала стимуляции повышался мышечный тонус, отмечалась задержка дыхания на вдохе, затем дыхание становилось поверхностным, частым, постепенно развивалась тахикардия. Системное артериальное давление значительно повышалось. После окончания стимуляции эмоциональные проявления исчезали в течение 30—60 сек, нормализация вегетативных проявлений происходила в течение 2—5 мин.

Сопоставляя сомато-вегетативные проявления эмоциональных реакций «ярость» и «страх», полученных прямой активацией гипоталамуса, можно отметить сходство динамики пресорной реакции системного артериального давления: достигнув максимума на 5—8 сек стимуляции, артериальное давление устанавливалось на одном уровне, образуя «плато», которое держа-

еще не
ратковреме
лами в 2
муса, разви
вышение м

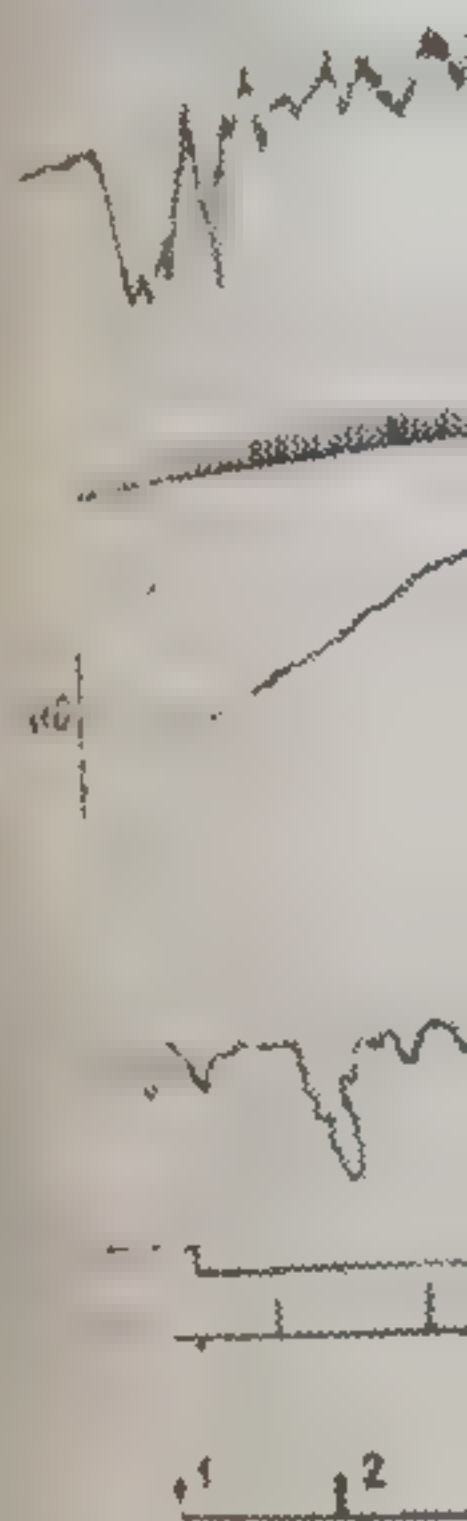


Рис. 38. Со

Слева — при
стимуляции, с
отмечены: 1
2 — период р

артериал
После о
эмоциона
гали мак
ное врем

ВЛИЯНИИ
ВЕГЕТАТИ

Не м
ние пове
вочное
диаль

лось еще некоторое время после окончания раздражения. При кратковременной (2—3 сек), повторяющейся 10—12 раз с интервалами в 2 сек, прямой активации эмоциогенных зон гипоталамуса, развивались стойкие сомато-вегетативные проявления: повышение мышечного тонуса, аритмии, повышение системного

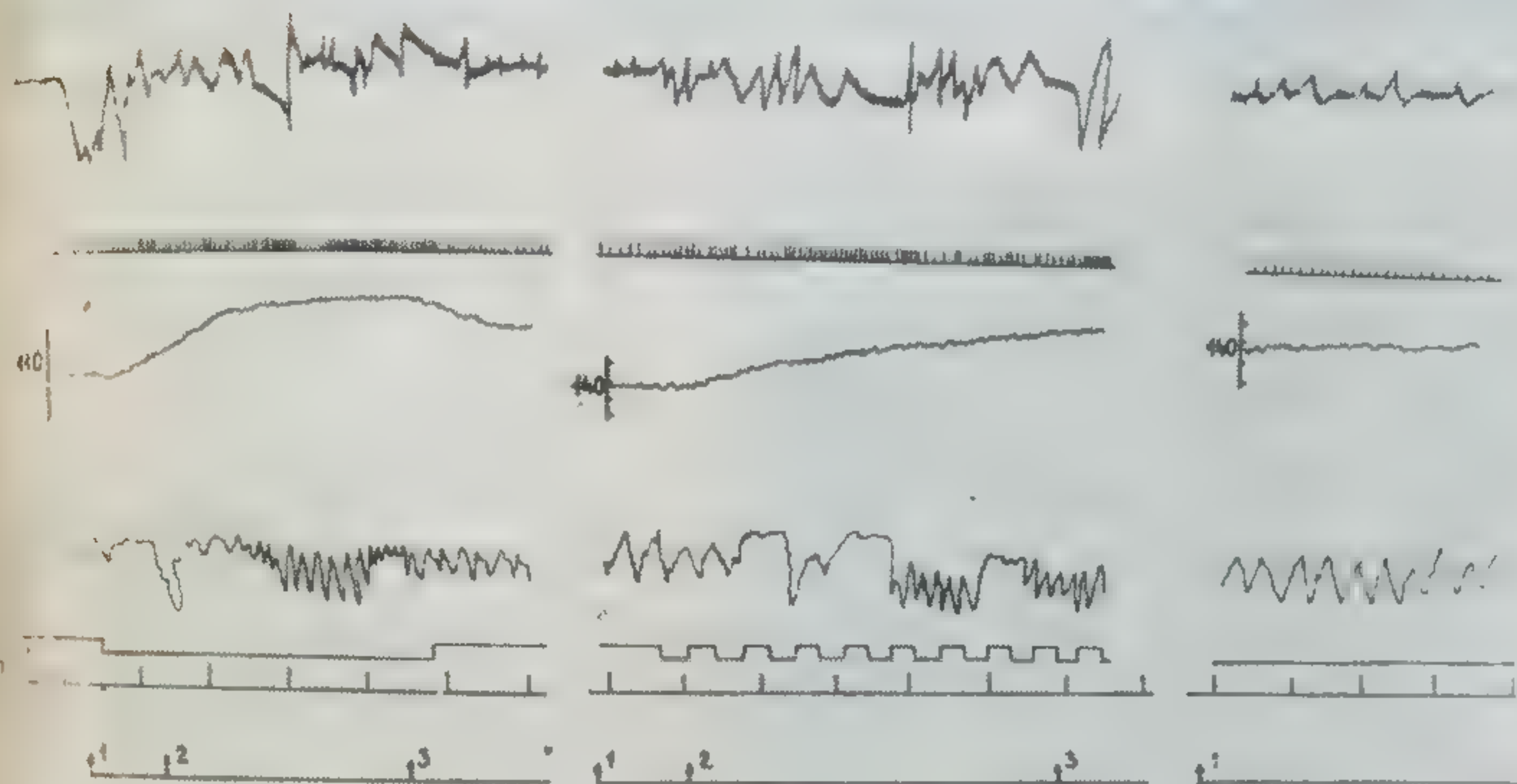


Рис. 38. Сомато-вегетативные проявления активно-оборонительной реакции, вызванной стимуляцией гипоталамуса

Слева — при однократной стимуляции, в середине — при повторяющейся (12 раз по 2 сек) стимуляции, справа — последствие (через 20 мин после повторяющейся стимуляции). Внизу отмечены: 1 — период эмоционального напряжения без внешних поведенческих проявлений, 2 — период реакции с внешними эмоционально-поведенческими проявлениями, 3 — последствие

артериального давления, нарушение ритма и глубины дыхания. После окончания стимуляции длительное время сохранялось эмоциональное возбуждение. Вегетативные проявления достигали максимума при 3—4-й стимуляции и сохранялись длительное время после ее окончания (30—60 мин) (рис. 38).

ВЛИЯНИЕ НЕМБУТАЛА, СЕДУКСЕНА И КАТАПРЕСАНА НА СОМАТО-ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ

Нембутал в малых (0,5—2 мг/кг) дозах вызывал изменение поведения животного: (появлялось беспокойство, ориентировочное поведение) с параллельным повышением системного артериального давления (20—30 мм рт. ст.), учащением сердечного

ритма и повышением мышечного тонуса. На фоне указанных изменений наблюдалось облегчение эмоционального поведения (индуцированной агрессии) и усиление его сомато-вегетативных проявлений. Животное само устремлялось на «агрессивного» партнера, количество ударов передними лапами увеличивалось. Однако период последствий значительно сокращался (рис. 39 I-B). В дозе 3 мг/кг нембутал оказывал седативный эффект. Животное избегало контакта с партнером. Сомато-вегетативные проявления почти полностью угнетались (рис. 40 I-B).

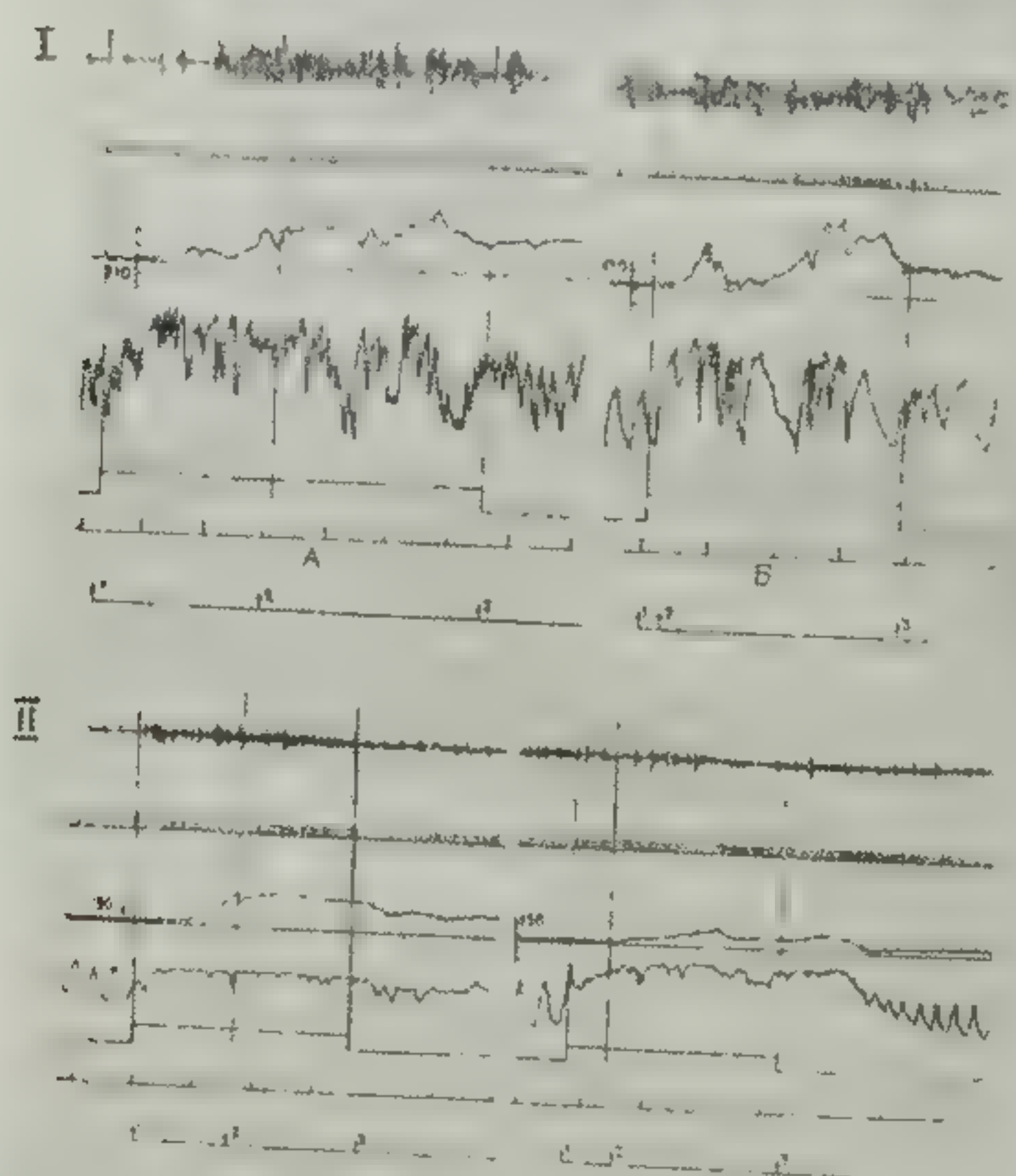


Рис. 39. Влияние нембутала на сомато-вегетативные проявления активно-оборонительной (I) и пассивно-оборонительной (II) реакции в ответ на психогенные стресс-стимулы

При пассивно-оборонительной реакции типа «страх» нембутал в дозе 0,5—2 мг/кг оказывал угнетающее действие на эмоциональную реакцию (рис. 39 II-Б): животное слабо реагировало на появление собаки, отсутствовала голосовая реакция, характерная поза, однако побег в некоторых случаях сохранялся. Вегетативные проявления тоже угнетались.

В случае эмоционально-поведенческих реакций, вызванных электростимуляцией гипоталамуса, нембутал в дозах 0,5—2 мг/кг не оказывал постоянного эффекта. Сомато-вегетативные проявления в момент стимуляции не изменялись, но укорачивался период последствий, быстрее нормализовались вегетативные проявления. Введение нембутала в дозах 3—10 мг/кг сопровождалось повышением исходного уровня системного арте-

риального давления, урежением и углублением дыхания, учащением сердечных сокращений и выраженным седативным эффектом. На фоне перечисленных изменений наблюдалось угнетение вызванных эмоциональных реакций и сопровождающих их сомато-вегетативных проявлений (рис. 40 II-Б). Значительно легче подавлялись эмоциональные реакции и сопутствующие им сомато-вегетативные проявления, вызванные психогенной стимуляцией. Нембутал в дозах 3—10 мг/кг значительно укорачивал период последействия.

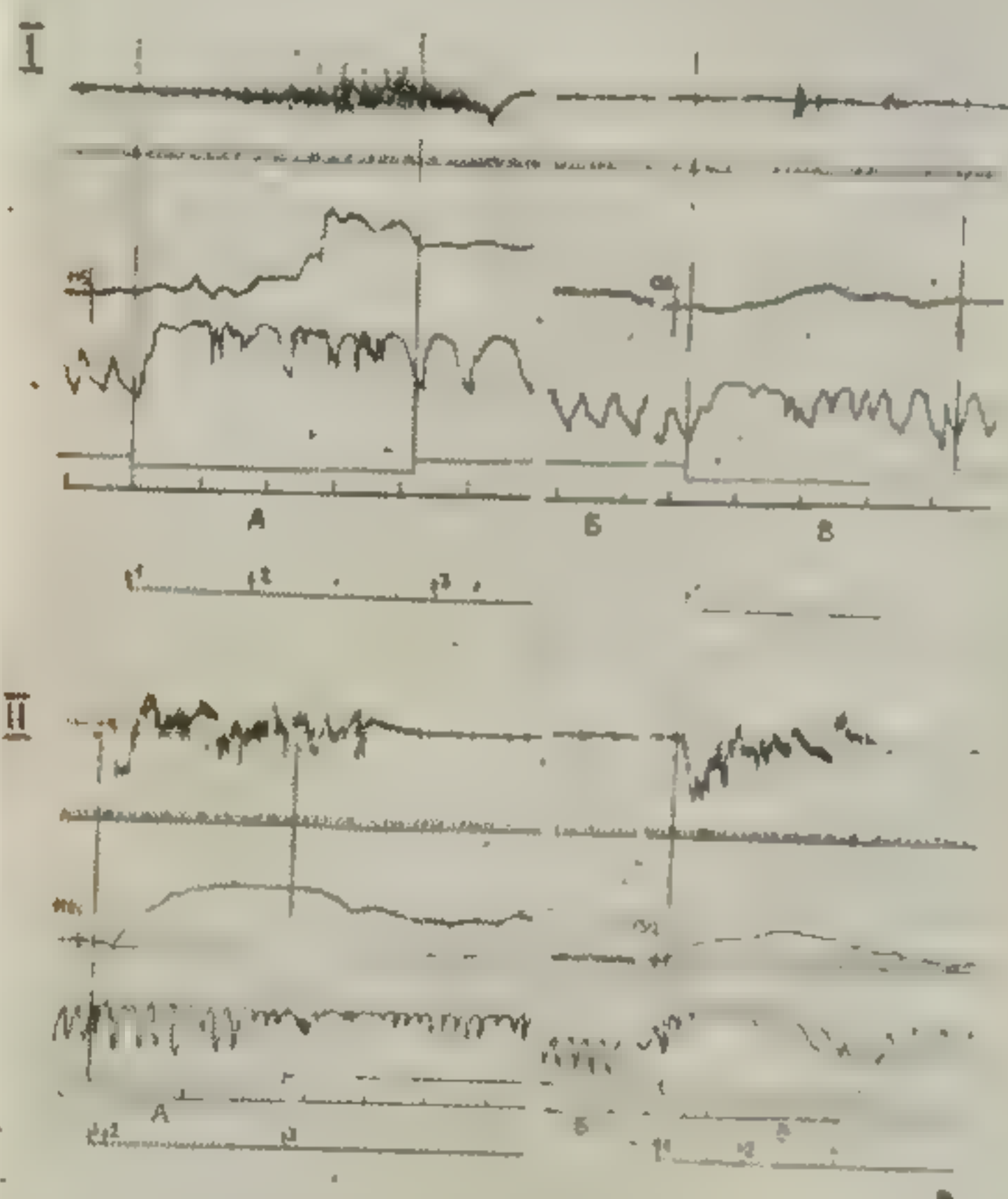


Рис. 40. Влияние нембутала на сомато-вегетативные проявления активно-оборонительной реакции, вызванной психогенными стресс-стимулами (I) и раздражением гипоталамуса (II)

А — до, Б — через 10 мин после стимуляции (период последействия). В — через 15 мин после введения нембутала в дозе 3 мг/кг. Остальные обозначения как на рис. 39

Таким образом, нембутал в малых дозах (0,5—2 мг/кг) усиливал эмоциональные и сомато-вегетативные проявления активной агрессивно-оборонительной реакции и угнетал проявления пассивно-оборонительной поведенческой реакции в условиях психогенной стимуляции.

Седуксен в дозах 1—1,5 мг/кг вызывал беспокойство животного, адинамию, повышение системного артериального давления и учащение ритма сердечных сокращений. При индуцированной агрессивно-оборонительной реакции седуксен резко замедлял динамику и характер ее развития. Животное не принимало характерной позы, не отмечалось состояния тревоги (1-й этап угнетался), и только при непосредственном нападении партнера возникала слабо выраженная ответная реакция «драки» (слабые, редкие удары лапой).

Угнетение сомато-вегетативных проявлений шло параллельно с угнетением эмоционального состояния (рис. 41 I-Б). При пассивно-оборонительной реакции, вызванной психогенными стресс-стимулами, седуксен в дозе 1—1,5 мг/кг вызывал угнетение всех эмоциональных проявлений этой реакции. Животное не принимало характерной позы, а при близкой конфронтации партнера отходило в противоположный угол камеры. При агрессивно-оборонительных реакциях, полученных прямой активацией

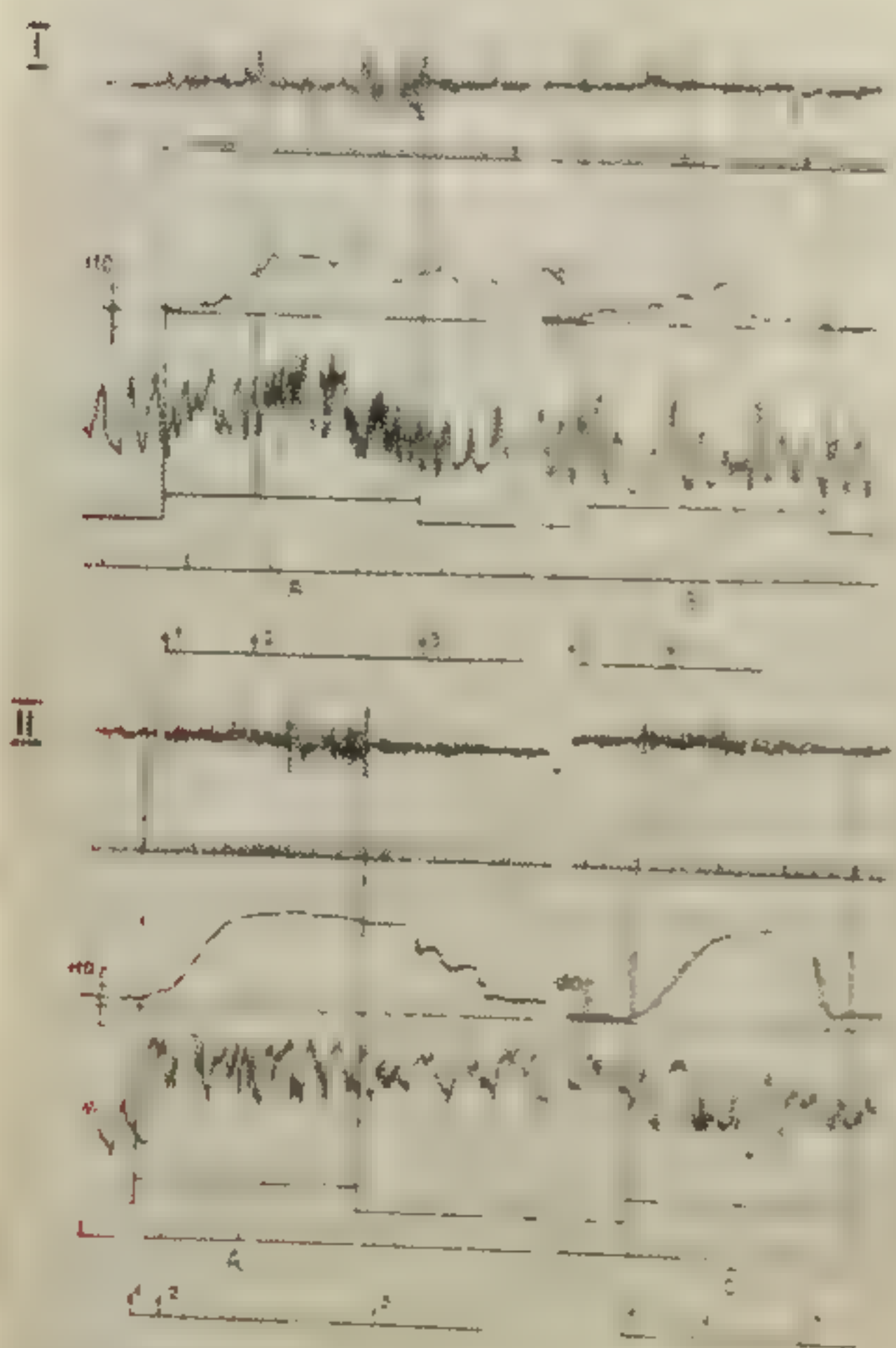


Рис. 41. Влияние седуксена на сомато-вегетативные проявления активно-оборонительной реакции, вызванной психогенными стресс-стимулами (I) и раздражением гипоталамуса (II)
А — до, Б — через 30 мин после введения 1 мг/кг седуксена. Остальные обозначения как на рис. 39

гипоталамуса (рис. 41 II-Б), седуксен в дозах 1—1,5 мг/кг практически не изменял эмоционального поведения в момент стимуляции. Не изменялись и сомато-вегетативные проявления, сопутствующие указанным эмоционально-поведенческим реакциям, хотя значительно укорачивалось последствие. Особенно выраженное угнетение последствия отмечалось в случаях, когда производилась кратковременная, повторяющаяся стимуляция.

Катапресан в дозах 0,001—0,003 мг/кг вызывал общее угнетение животного, угнетение двигательной активности, брадикардию, снижение системного артериального давления. Системное артериальное давление изменялось двуфазно: после кратковременной фазы первоначального повышения артериального давления (на 5—10 мин) следовала длительная гипотензия.

при активно-оборонительных стресс-стимулах и сомато-вегетативных проявлений партнера по эксперименту (рис. 42). Однако эмоциональных и сомато-вегетативных проявлений, вызванных

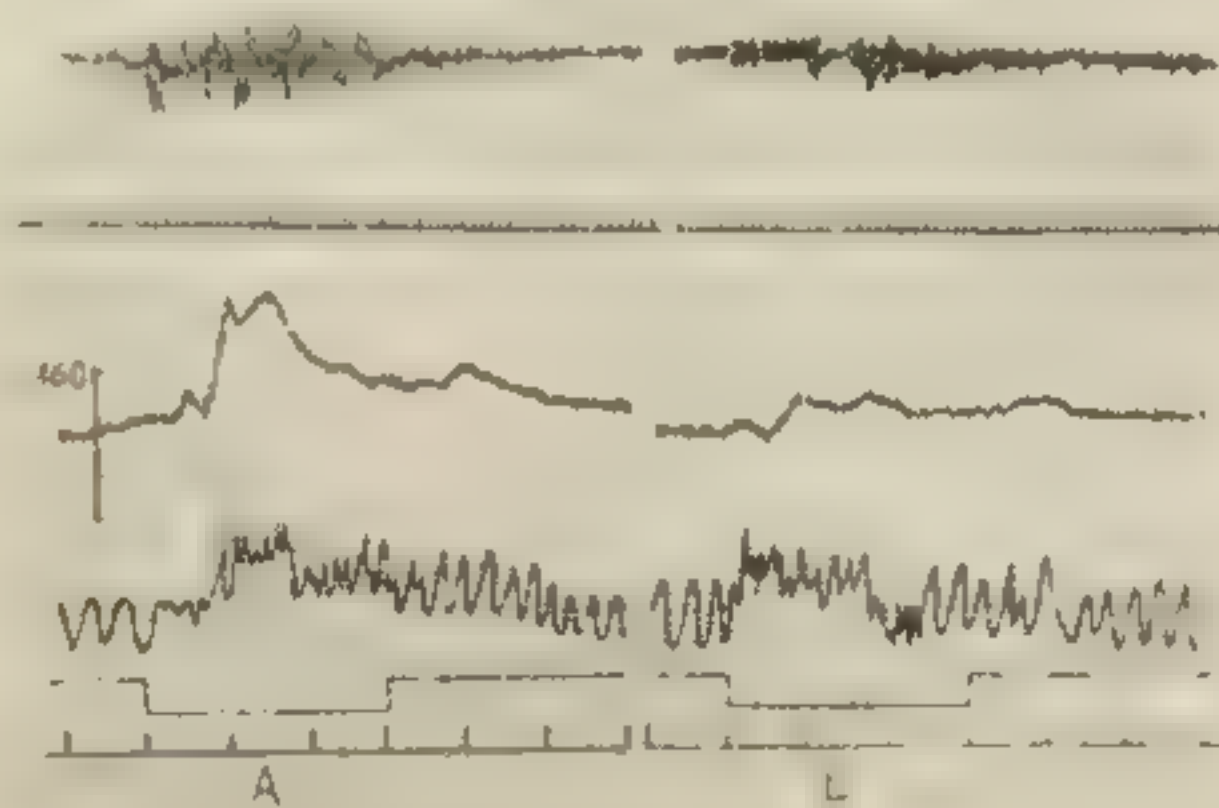
Рис. 42. Влияние катапресана на сомато-вегетативные проявления активно-оборонительной реакции, вызванной психогенными стресс-стимулами
А — до, Б — через 15 мин после введения катапресана в дозе 0,003 мг/кг. Остальные обозначения как на рис. 39

В дозах 0,01—0,03 мг/кг катапресан вызывал седативный эффект, угнетение поведения. Ни эмоциональные, ни сомато-вегетативные сдвиги не были полностью угнетены. Катапресан угнетал также и проявления поведения, индуцируемые значимыми стресс-стимулами. Катапресан угнетал также и проявления поведения, индуцируемые значимыми стресс-стимулами. Катапресан угнетал также и проявления поведения, индуцируемые значимыми стресс-стимулами.

При активно-оборонительной реакции, индуцированной психогенными стресс-стимулами, катапресан резко угнетал эмоциональные и сомато-вегетативные ее проявления. На агрессивного партнера подопытное животное не реагировало и только при непосредственном нападении пыталось избежать контакта (рис. 42). Однако в этих же дозах катапресан не изменял эмоциональных и сомато-вегетативных проявлений поведенческих реакций, вызванных прямой активацией гипоталамуса.

Рис. 42. Влияние катапресана на сомато-вегетативные проявления активно-оборонительной реакции, вызванной психогенными стресс-стимулами

А — до, Б — через 15 мин после введения катапресана в дозе 0,003 мг/кг. Остальные обозначения как на рис. 39



В дозах 0,01—0,03 мг/кг катапресан вызывал выраженный седативный эффект, адинамию. Животное принимало боковое положение. Ни прямая активация гипоталамуса, ни психогенные стресс-стимулы не вызывали эмоциональной реакции. Вегетативные сдвиги, вызванные психогенными стресс-стимулами, полностью угнетались, а вызванные прямой активацией гипоталамуса угнетались на 50—70%.

Таким образом, комплексное определение сомато-вегетативных проявлений эмоционального напряжения и эмоционального поведения, индуцированных в хроническом опыте биологически значимыми стресс-стимулами, является более адекватным методическим приемом психофармакологических исследований, чем электростимуляция гипоталамуса.

ЛИТЕРАТУРА

- Абзианидзе Е. В. Сообщ. АН Гр. ССР, 1968, 52, 539.
 Абзианидзе Е. В. Сообщ. АН Гр. ССР, 1969, 53, 197.
 Авруцкий Г. Я. В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964, 27.
 Авруцкий Г. Я. В кн.: Некоторые общие закономерности действия психотропных средств при шизофрении. М., 1967, 15.
 Авруцкий Г. Я., Степанян-Тараканова А. М. Психофармакологические средства. М., 1970.
 Александровский Ю. А., Брагина Н. Н., Флейс Э. П. Журн. невропат. и психиат., 1972, 72, 736.
 Алликметс Л. Х. Автореф. докт. дисс. Вильнюс, 1970.
 Алликметс Л. Х. В кн.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л., Наука, 1971, 144.
 Алликметс Л. Х. Журн. высш. нерв. деят., 1972, 22, 597.
 Алликметс Л. Х., Вахинг В. А. В кн.: Вопр. клинич., неврол. и психиат. Тарту, 1968, 150.
 Алликметс Л. Х., Кару Л. Э., Мехилане Л. С. В кн.: Современные психотропные средства, М., 1967, в. 2, 78.
 Алликметс Л. Х., Вахинг В. А., Лапин И. П. Журн. высш. нервн. деят., 1968, 18, 1044.
 Аничков С. В. (Anichkov S. V.) in: Pharmacology of Conditioning, Learning and Retention. Prague, 1963, 17.
 Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М. Медицина, 1968.
 Анохин П. К. Журн. высш. нервн. деят., 1973, 23, 229.
 Анохин П. К., Судаков К. В. Успехи физиол. наук, 1971, 2, 3.
 Белозерцев Ю. А. Автореф. канд. дисс. Л., 1968.
 Бехтерева Н. П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. Л., 1971.
 Бехтерева Н. П., Смирнов В. М., Генкин А. А. В кн.: Структура и функция архипалеокортекса. М., Наука, 1968, 338.
 Бехтерева Н. П., Бондарчук А. Н., Смирнов В. М., Трохачев А. И. Физиология и патфизиология глубоких структур мозга человека. М. — Л., Медицина, 1967.
 Бородкин Ю. С. Автореф. докт. дисс. Л., 1967.
 Буров Ю. В. Автореф. канд. дисс. М., 1966.
 Буров Ю. В. В кн.: Современные психотропные средства, М., 1967, т. 2, 87.
 Буров Ю. В. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1970, 5, 66.
 Буров Ю. В. Журн. высш. нервн. деят., 1972, 22, 1019.
 Буров Ю. В., Жуков В. Н. Фармакол. и токсикол., 1973, 2, 143.
 Буров Ю. В., Курочкин И. Г. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1971, 12, 48.
 Буров Ю. В., Курочкин И. Г. Журн. высш. нервн. деят., 1972, 22, 1311.
 Вайнштейн И. И. В кн.: Физиологические особенности положительных и отрицательных эмоциональных состояний. М., Наука, 1972, 13.
 Вальдман А. В. В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969, 266.
 Вальдман А. В. В кн.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л., Наука, 1971, 9.
 Вальдман А. В. В кн.: Экспериментальная нейрофизиология эмоций. Л., Наука, 1972, 6.
 Вальдман А. В., Козловская М. М. Физиол. журн. СССР, 1969а, 55, 1185.
 Вальдман А. В., Козловская М. М. В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969б, 71.
 Вальдман А. В., Козловская М. М. В кн.: Экспериментальная нейрофизиология эмоций. Л., Наука, 1972, 211.
 Вальдман А. В., Козловская М. М. Успехи физиол. наук, 1973, 4, 31.
 Вальдман А. В., Козловская М. М., Цырлин В. А. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1968, 1, 3.

- Варга Э., Хайч Г. В кн.: Совм. советско-венгерская конфер., посвящ. изучению психотропных препаратов. М., 1967, 138.
- Вахинг В. А., Мехилане Л. С., Алликметс Л. Х. Журн. высш. нервн. деят., 1971, 21, 551.
- Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. В кн.: Итоги науки (серия биол.). Фармакология. Химиотерапевтические средства. Токсикология. М., 1968, 38.
- Воробьева Т. М. В кн.: Неврология и психиатрия. Киев, 1971, вып. 1, 181.
- Войткевич А. А. Нейросекретция. М. — Л., 1967.
- Гааза Н. Г. В кн.: 23 Всесоюзн. совещ. по проблемам высш. нервн. деят. Горький, 1972, т. 2, 95.
- Гороян Г. П., Калюжный Л. В. Журн. высш. нервн. деят., 1969, 19, 543.
- Гринио Л. П. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, 254.
- Гурович И. Я. В кн.: 2 Всерос. съезд невропат. и психиат. М., 1967, 496.
- Денисенко П. П. В кн.: Фармакология нейротропных средств. Л., 1963, 67.
- Денисенко П. П. Центральные холинолитики. Л., Медицина, 1965.
- Джагацпаян И. А., Клыгуль Т. А. Фармакол. и токсикол., 1971, 5, 527.
- Закусов В. В. Фармакол. и токсикол., 1971, 1, 7.
- Закусов В. В. Общие принципы действия нейротропных веществ. Четвертое Сеченовское чтение. М., 1972.
- Закусов В. В. Фармакология центральных синапсов. М., Медицина, 1973.
- Звартау Э. Э. Автореф. канд. дисс., 1968.
- Звартау Э. Э. В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969, 199.
- Звартау Э. Э., Макаров А. Ю. В кн.: Значение медиаторов в регуляции физиологических функций. Казань, 1968, 94.
- Звартау Э. Э., Паткина Н. А. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1973, 3, 13.
- Звартау Э. Э., Макаров А. Ю., Гончарова В. А., Алексеева Э. И. Физиол. журн. СССР, 1969, 55, 1196.
- Иванова М. П. В кн.: Лобные доли и регуляция психических процессов. М. изд. МГУ, 1966, 445.
- Ильюченко Р. Ю. Нейрогуморальные механизмы ретикулярной формации ствола мозга. М., 1965.
- Ильюченко Р. Ю. Фармакология поведения и памяти. Новосибирск, Наука, 1972.
- Калюжный Л. В. Успехи совр. биол., 1964, 57, 232.
- Калюжный Л. В., Захарова И. Н. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1966, 1, 58.
- Каминский С. Д., Савчук В. И. Журн. невропат. и психиат., 1956, 56, 104.
- Кацуки С., Ито М., Ватанабе Ф., Ино К., Юти С., Кондо С. В кн.: Центральная регуляция функций эндокринных желез. М., Медицина, 1971, 38.
- Козловская М. М. Физиол. журн. СССР, 1964, 50, 1218.
- Козловская М. М. В кн.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л., 1971, 99.
- Козловская М. М. Автореф. докт. дисс. Л., 1973.
- Козловская М. М., Вальдман А. В. В кн.: Актуальные проблемы фармакол. ретикулярной формации и синапт. передачи. Л., 1963, 116.
- Козловская М. М., Вальдман А. В. В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969, 126.
- Козловская М. М., Вальдман А. В. В кн.: Экспериментальная нейрофизиология эмоций. Л., Наука, 1972, 173.
- Конорский Ю. М. Интегративная деятельность мозга. М., Мир, 1970.
- Крауз В. А., Бородкин Ю. С. Фармакол. и токсикол., 1972, 1, 12.
- Крауз В. А., Лапина И. А. Журн. высш. нервн. деят., 1972, 23, 1226.
- Крылов С. С., Виноградов В. В., Кальнинг С. А. Журн. высш. нервн. деят., 1971, 21, 1223.
- Купалов П. С., Селиванова А. Т., Воеводина О. Н., Волкова В. Н., Малюкова М. В., Сыренский В. И., Хананашвили М. М., Шичко Г. И. Ситуационные условные рефлексы у собак в норме и патологии. Л., Медицина, 1964.
- Лакоза Г. Н. Фармакол. и токсикол., 1971, 4, 397.

- Лапин И. П. В кн.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л., Наука, 1971, 157.
- Лапин И. П., Оксенкруг Г. Ф., Матер. 5 съезда невропат. и психиат. М., 1969, т. 1, 313.
- Ластинг П. Г. В кн.: Вопросы клинич. неврол. и психиат., т. 9. Труды по психофармакологии. Тарту, 1972, 12.
- Литвинова С. В. Автореф. канд. дисс. М., 1971.
- Литвинова С. В. В кн.: 23 Всесоюзн. совещ. по проблемам высш. нервн. деят. Горький, 1972, т. 2, 44.
- Лишшак К., Эндрёци Э. Нейроэндокринная регуляция адаптивной деятельности. Будапешт, Изд. акад. наук Венгрии, 1967.
- Лурия А. Р. Мозг человека и психические процессы. М., Педагогика, 1970.
- Мадьяр И. В кн.: Совм. советско-венгерская конфер., посвящ. изучению психотропных препаратов. Медимпекс, 1967, 73.
- Макаренко Ю. А. Автореф. канд. дисс. М., 1964.
- Макаренко Ю. А. В кн.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л., Наука, 1971, 84.
- Макаренко Ю. А. Автореф. докт. дисс. М., 1973.
- Мехилане Л. С. В кн.: Вопросы клинич. неврол. и психиатр. т. 9. Труды по психофармакологии. Тарту, 1972, 86.
- Михайлова Н. Г. В кн.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л., Наука, 1971, 88.
- Михельсон М. Я. В кн.: Влияние психотропных препаратов на высш. нервн. деят. Л., 1963, 43.
- Моллаев Н. Автореф. канд. дисс. Л., 1970.
- Муравьева Н. П., Селиванова А. Г. Журн. высш. нервн. деят., 1973, 23, 75.
- Мэзон Дж. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962, 565.
- Науменко Е. В. Центральная регуляция гипоталамико-надпочечникового комплекса. Л., 1971.
- Оксенкруг Г. Ф. Труды Ленингр. научно-исследоват. психоневрол. института им. В. М. Бехтерева, т. 53. Л., 1970, 68.
- Олдз Дж. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962, 588.
- Пайкова Л. Н. В кн.: 23 Всес. совещ. по проблемам высш. нервн. деят. Горький, 1972, т. 2, 50.
- Панков Ю. А., Усватова И. Е. В кн.: Труды по новой аппаратуре и методикам. М., 1965, вып. 3, 83.
- Паткина Н. А., Звартау Э. Э. В кн.: Актуальные проблемы нейрофармакологии. Тарту, 1973, 36.
- Петряевская Н. В. Автореф. канд. дисс. Л., 1970.
- Петряевская Н. В. В кн.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л., Наука, 1971, 180.
- Поленов А. Л. Гипоталамическая нейросекреция. Л., Наука, 1971.
- Прибрам К. Вопр. психологии, 1961, 2, 133.
- Прокудин В. Н. В кн.: Совм. советско-венгерская конфер., посвящ. изучению психотр. препаратов. Медимпекс, 1967.
- Рыженков В. Е. Автореф. докт. дисс. Л., 1968.
- Савчук В. И.: В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, 327.
- Сегал В. М., Кушнарев В. М., Максимова Э. Л., Рыбалкина С. В., Ураков И. Г. В кн.: Физиол. и патол. лимбико-ретикул. комплекса. М., 1968, 238.
- Седых Л. И. В кн.: 23 Всес. совещ. по проблемам высш. нервн. деят. Горький, 1972, т. 2, 113.
- Селиванова А. Г. Действие холинергических веществ на высшую нервную деятельность. Л., Медицина, 1969.
- Сентаготаи Я., Флерко В., Меш Б., Халас Б. Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза. Будапешт, 1965.
- Симонов П. В. Теория отражения и психофизиология эмоций. М., Наука, 1970.
- Смирнов В. М. В кн.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л., Наука, 1971, 95.

К. В. Биол.
М. Э.
Киров
Э. С.
средств
Баг
Кличко А. Е.
Федоров В. К. Фар
Фолкоу Б., Хеднер
стресс. Л., Мед
Халецкий А. М. Пер
Добкалло Г. И. В
деят. Л., 1963,
Черемных-Алексеев
деят. Горький.
Шапошников А. М.
Вопросы мед. х
Лейн Г. И. Автор

Adams D., Baccelli
Adams D., Baccelli
Ahmad S. S., Harv
Allee W. C. Scie
Anand B., Dua S.
Anden N. E., Dahl
419.
Ball G. Physiol.
Banerjee U. Beh
Bandler R. J., Flyr
Baxter B. L. Life
Baxter B. L. Exper
Benesova O. In: T
Berger B. O., Steir
Bishop M. P., Elde
Black S., Vanderw
Blanchard R. J.,
Boshka S. C., We
Brady J. V. In: M
Brady J. V., Naut
Brady J. V., Kelle
Breckenridge B. M
Brown J. L., Hun
Brunaud M., Sion
logy. Amsterd
Carlsson A., Lind
Carlton P. Z. Psy
Chance M. R. A.,
1964, 65.
Charpentier J. In
Chauran J. P., K
Cook L., Kelleher
Crow T. J., Spea
Crowcroft P. Mi
Da Vanzo J. P.,
Da Vanzo J. P.,
9, 210.
Davies J. I. Natu

- Судаков К. В. Биологические мотивации. М., Медицина, 1971.
 Телешевская М. Э. Наркопсихотерапия при неврозах. Л., Медицина, 1969.
 Темков И., Киров К. Клиническая психофармакология, М., Медицина, 1971.
 Толмасская Э. С., Сегал Б. М., Рыбалкина С. В. В кн.: Современные психотропные средства, М., 1967, в. 2, 175.
 Трауготт Н. Н., Багров Я. Ю., Балонов Л. Я., Деглин В. Л., Кауфман Д. Л., Кличко А. Е. Очерки психофармакологии человека. Л., Наука, 1968.
 Федоров В. К. Фармакол. и токсикол., 1951, 3, 3.
 Фолкоу Б., Хеднер П., Лисандер Б., Рубинштейн Э. В кн.: Эмоциональный стресс. Л., Медицина, 1970, 135.
 Халецкий А. М. Невропат. и психиатр., 1947, 16, 54.
 Цобкалло Г. И. В кн.: Влияние психотропных препаратов на высш. нервн. деят. Л., 1963, 135.
 Черемных-Алексеев Е. Н. В кн.: 23 Всес. совещ. по проблемам высш. нервн. деят. Горький, 1972, т. 2, 118.
 Шапошников А. М., Доброборская Т. Н., Скачков М. М., Виноградова А. Г. Вопросы мед. химии, 1973, 6, 603.
 Штейн Г. И. Автореф. канд. дисс. Л., 1972.

- Adams D., Baccelli G., Mancina G., Zanchetti A. Amer. J. Physiol., 1969, 216, 1226.
 Adams D., Baccelli G., Mancina G., Zanchetti A. J. Physiol., 1971, 212, 321.
 Ahmad S. S., Harvey J. A. J. Comp. Physiol. Psychol., 1968, 66, 596.
 Allee W. C. Science, 1942, 95, 289.
 Anand B., Dua S. J. Physiol., 1955, 127, 153.
 Anden N. E., Dahlström A., Fuxe K., Hökfelt T. Acta physiol. Scand., 1966, 68, 419.
 Ball G. Physiol. a. Behav., 1970, 5, 1343.
 Banerjee U. Behaviour, 1971, 40, 86.
 Bandler R. J., Flynn J. P. Brain Res., 1972, 38, 197.
 Baxter B. L. Life Sciences, 1964, 3, 531.
 Baxter B. L. Experim. Neurol., 1968, 21, 1.
 Benesova O. In: The present status of psychotropic drugs. Amsterdam, 1969, 247.
 Berger B. O., Stein L. Psychopharmacologia, 1969, 14, 271.
 Bishop M. P., Elder S. T., Heath R. G. Science, 1963, 140, 394.
 Black S., Vanderwolf C. Physiol. a. Behav., 1969, 4, 445.
 Blanchard R. J., Blanchard D. C. J. Compar. Physiol. Psychol., 1968, 66, 603.
 Blanchard R. J., Blanchard D. C. J. Compar. Physiol. Psychol., 1966, 16, 541.
 Boshka S. C., Weisman H. M., Thor D. H. Psychol. Record, 1959, 275.
 Brady J. V. In: Neuropsychopharmacology. Amsterdam, 1959, 46, 339.
 Brady J. V., Nauta W. J. H. J. Compar. Physiol. Psychol., 1953, 46, 339.
 Brady J. V., Kelley D., Plumlee L. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1969, 159, 959.
 Breckenridge B. M. Ann. Rev. Pharmacol., 1970, 10, 19.
 Brown J. L., Hunsperger R. W., Roswold H. E. Exper. Brain Res., 1969, 8, 113.
 Brunaud M., Siou G. In: Proc. of the I Int. Congress of Neuropsychopharmacology. Amsterdam, 1958, 282.
 Carlsson A., Lindqvist M. Acta Pharmacol. Toxicol., 1963, 20, 140.
 Carlton P. Z. Psychol. Rev., 1963, 70, 19.
 Chance M. R. A., Silverman A. P. In: Animal behavior and drug action. London, 1964, 65.
 Charpentier J. In: Aggressive Behavior. Amsterdam, 1969, 86.
 Chauran J. P., Karli P. Comp. rend. Soc. Biol., 1971, 165, 425.
 Cook L., Kelleher R. T. Ann. Rev. Pharmacol., 1963, 3, 205.
 Crow T. J., Spear P. J. Brain Res., 1972, 36, 275.
 Crowcroft P. Mice all over. London, 1966.
 Da Vanzo J. P., Daugherty M., Ruckart R., Oliver K. Physiologist, 1965, 8, 147.
 Da Vanzo J. P., Daugherty M., Ruckart R., Kang L. Psychopharmacologia, 1966, 9, 210.
 Davies J. J. Nature, 1968, 218, 349.

- Deesi L., Varszegi M. K., Mehes J. In: Recent developments of Neurobiol. in Hung. V. II. Results in Neurophysiol., Neuroendocrinol., Neuropharmacol., a. Behav. Budapest, 1969, 182.
- Delgado J. M. R. Intern. Rev. Neurobiol., 1964, 6, 349.
- Delgado J. M. R. In: Aggressive Behavior. Amsterdam, 1969, 109.
- Delgado J. M. R., Murphy J. T. Z., Miller N. E. Amer. J. Physiol., 1954, 179, 587.
- Deutsch J. A., Hawkins R. D. Behav. Biol., 1972, 7, 285.
- Dews P. B., Morse W. H. Behav. Pharmacol., 1961, 1, 145.
- Domino E. F., Olds M. E. Psychopharmacologia, 1972, 23, 1.
- Doty L. A., Doty B. A. J. Comp. Physiol. Psychol., 1963, 56, 740.
- Edwards S. B., Flynn J. P. Brain Res., 1972, 41, 51.
- Egger M. D., Flynn J. P. J. Neurophysiol., 1963, 26, 705.
- Eichelman B. S. J. Comp. Physiol. Psychol., 1971, 71, 331.
- Endrőczy E., Kovacs S., Lissak K. Endocrinologie, 1956, 33, 271.
- Evans J. T., Hunt J. Amer. J. Psychol., 1942, 55, 528.
- Everett G. M., Wiegand P. G. In: First Int. Pharmacol. Meeting, London, 1963, 85.
- Eymard P., Simiand J., Werbenec J. P. J. Pharmacol., 1972, 3, 343.
- Falck B., Nordaren L., Rosengren E. Int. J. Neuropharmacol., 1969, 8, 631.
- Fennessy M. R., Lee J. R. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1972, 197, 37.
- Fernandez de Molina H., Hunsperger R. W. J. Physiol., 1959, 145, 251.
- Flynn J. P. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1969, 159, 1008.
- Flynn J. P., Vahegas H., Foote W., Edwards S. In: Neural control of behavior. N. Y. — London, 1970, 135.
- Friedman A., Walker Ch. J. Physiol., 1964, 202, 133.
- Funderburk W. H., Foxwell M. H., Hakala M. W. Neuropharmacology, 1970, 9, 1.
- Fuxe K., Gunne L. M. Acta physiol. Scand., 1964, 62, 493.
- Gallistel C. R., Beagley G. J. Comp. Physiol. Psychol., 1971, 76, 199.
- Ganong W. F. In: Advances in Neuroendocrinology. Urbana, 1963, 92.
- Geller J., Seifter J. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1962, 136, 284.
- Ginsburg B., Allee W. C. Physiol. Zool., 1942, 15, 485.
- Glick S. D., Zimmerberg B. Behav. Biol., 1972, 7, 245.
- Goddard G. V. J. Comp. Physiol. Psychol., 1969, 68, 18.
- Gold E. M., Ganong W. F. In: Neuroendocrinology. N. Y. — London, 1967, 377.
- Goldberg M. E., Sledge K., Hefner M., Robiehnud K. C. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1971, 193, 226.
- Goodsell E. B. J. Med. Chem., 1971, 14, 1202.
- Grant E. C., Behaviour, 1963, 21, 260.
- Grant E. C., Mackintosh J. H. Behaviour, 1963, 21, 246.
- Grastyan E., Czopf J., Angyan L., Szabo I. Acta Physiol. Acad. Sci. Hungar., 1965, 26, 9.
- Hall C. S. J. Comp. Psychol., 1934, 17, 89.
- Haley T. J. Acta pharmacol. toxicol., 1957, 13, 107.
- Heath R. G. Amer. J. Psychol., 1963, 120, 571.
- Hebb O., Silver A. J. Physiol., 1956, 114, 718.
- Hoefnagel D., Feder. Proc., 1968, 27, 1042.
- Huston J. P. Physiol. a. Behav., 1971, 6, 711.
- Hutchinson R. R., Renfrew J. W. J. Comp. Physiol. Psychol., 1966, 61, 360.
- Jacobs B. L., Farel P. B. Physiol. a. Behav., 1971, 6, 473.
- Jacobsen E. Bull. WHO, 1959, 21, 411.
- Janssen P. A. J., Niemegeers C. J. E., Verbruggen F. Psychopharmacologia, 1962, 3, 114.
- Janssen P. A. J., Jagenean A. H., Niemegeers C. J. E. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1960, 129, 471.
- Jasper H. J., Ajmone-Marsan C. In: Electrical stimulation of the brain. Univers. of Texas Press, 1961, 203.
- Jyermek J. Arch. int. Pharmacodyn. Ther., 1968, 175, 28.
- Katz R. L., N. Engl. J. Med., 1972, 286, 757.
- Keller D. L., Umbreit W. W. Science, 1956, 124, 723.
- Kelley W. N. Feder. Proc., 1968, 27, 1047.
- Kelley W. N. Ann. Inter. Med., 1969, 70, 155.

R. J., Jenner
 R. Prens
 H. E. In: El
 1961, 477.
 M. B., Hoebel
 M. In: Bio
 W. R., Hol
 F. B. Scien
 D. T., Wag
 M., Steinber
 K. Ann.
 K. In: A
 K., Met
 S. C.,
 Nyhan W
 P. Verh
 P., Corro
 K. Z. On a
 M. F.,
 G. J. Pharm
 J. B. Arch.
 G., Morra
 1966, 297.
 D. L. J.
 D. L., St
 J. Scien
 J. Phys
 R.
 M., Yo
 G. J. J.
 C. Euro
 R. N.
 K. G. Bioche
 T. Jap.
 D. S. I
 J. In: Neuro
 J. Neurophar
 J., Milner P.
 M. E. J. Cor
 J. Phys
 J. Phys
 J., Gar
 W. P. Psych
 H., Stum
 V. J., Gic
 I., D
 1969, 297, (p
 I. C. Ame
 S. N., I
 S. N., I
 A., Mu
 L. D., Gibs
 1964, 57, 353
 A. Ac
 J., H
 V. Th
 J. P. J. He
 J. P. J. Co
 A., Bl
 B., Psyc

- Kerry R. J., Jenner F. A., Pearson J. B. *Psychosomatics*, 1972, 13, 122.
- Kertesz R. *Prensa med. Argent.*, 1972, 59, 1628.
- King H. E. In: *Electrical stimulation of the brain*. Univers. of Texas Press., 1961, 477.
- King M. B., Hoebel B. G. *Commun. Behav. Biol.*, 1968, 2, 173.
- Kletzkin M. In: *Biology of aggressive Behavior*. Amsterdam, 1968, 253.
- Knight W. R., Holtz J. R., Sprogis G. R. *Science*, 1963, 141, 830.
- Krasne F. B. *Science*, 1962, 138, 822.
- Krieger D. T., Wagman T. H. *Acta Endocrinol.*, 1961, 28, 88.
- Krsiak M., Steinberg H. J. *Psychosom. Res.*, 1969, 13, 243.
- Lagerspetz K. *Ann. Acad. Sci. Finn.*, 1964, ser. B, 131, 1.
- Lagerspetz K. In: *Aggressive Behavior*. Amsterdam, 1969, 77.
- Lagerspetz K., Mettälä R. *Rep. Psychol. inst. Univ. Turku*, 1965, 13, 1.
- Le Dovarec S. C., Schmitt H., Lucet B. J. *Pharmacol.*, 1972, 3, 187.
- Lesch M., Nyhan W. L. *Amer. J. Med.*, 1964, 36, 561.
- Leyhausen P. *Verhaltenstudien an Katzen*. Berlin — Hamburg, 1960.
- Lidbrink P., Corrodi H., Fuxe K., Olson L. *Brain Res.*, 1972, 45, 507.
- Lorenz K. Z. *On aggression*. London, 1967.
- Mac Donnel M. F., Flynn J. P. *Science*, 1966, 152, 1406.
- Maffi G. J. *Pharmacy Pharmacol.*, 1959, 11, 129.
- Malick J. B. *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.*, 1970, 186, 137.
- Mangili G., Morra M., Martini L. In: *Neuroendocrinology*. V. 1. N. Y. London, 1966, 297.
- Margules D. L. J. *Comp. Physiol. Psychol.*, 1969, 67, 32.
- Margules D. L., Stein L. *Amer. J. Physiol.*, 1969, 217, 475.
- Mendelson J. *Science*, 1969, 166, 1431.
- Mendelson J. *Physiol. a. Behavior*, 1970, 5, 925.
- Mettälä-Portin R. *Rep. Psychol. inst. Univ. Turku*, 1966, 22, 1.
- Mersuoka M., Yoshida H., Imaizumi R. *Bioch. Biophys. Acta*, 1964, 82, 432.
- Mogenson G. J. J. *Comp. Physiol. Psychol.*, 1964, 58, 461.
- Morpurgo C. *Europ. J. Pharmacol.*, 1968, 3, 373.
- Mykutowycz R. *Naturwissenschaften*, 1972, 59, 133.
- Nair K. G. *Biochemistry*, 1966, 5, 150.
- Nakajama T. *Jap. J. Physiol.*, 1955, 5, 311.
- Newcombe D. S. *Metabolism*, 1972, 21, 1193.
- Olds J. In: *Neuropsychopharmacology*. Amsterdam, 1959, 20.
- Olds J. *Neuropharmacology*, 1970, 9, 519.
- Olds J., Milner P. J. *Comp. Physiol. Psychol.*, 1954, 47, 419.
- Olds M. E. J. *Comp. Physiol. Psychol.*, 1966, 62, 136.
- Panksepp J. *Physiol. a. Behav.*, 1971 a, 6, 317.
- Panksepp J. *Physiol. a. Behav.*, 1971, b, 6, 321.
- Panksepp J., Gandelman R., Trowill J. *Physiol. a. Behav.*, 1970, 5, 965.
- Pare W. P. *Psychol. Rep.*, 1964, 14, 19.
- Petsche H., Stumpf Ch., Gogolak G. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1962, 14, 202.
- Pileggi V. J., Giorgio J. D. *Clin. Chim. Acta*, 1972, 37, 141.
- Podvalova I., Dlabac A., Votava Z. In: *Intern. Congr. Pharmacol.*, 4-th, Basle, 1969, 297, (pamphlet).
- Porter I. C. *Amer. J. Physiol.*, 1953, 172, 515.
- Pradhan S. N., Kamat K. A. *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.*, 1972, 196, 321.
- Pradhan S. N., Kamat K. A. *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.*, 1973, 201, 16.
- Randrup A., Munkvad D. *Acta psychiat. Scand.*, suppl. 191, 1966, 193.
- Reid L. D., Gibson W. E., Gledhill S. M., Porter P. B. J. *Comp. Physiol. Psychol.*, 1964, 57, 353.
- Romaniuk A. *Acta Biol. Exper.*, 1965, 25, 177.
- Salustiano J., Hoshino K., Carlini E. A. *Med. Pharmacol. Exper.*, 1966, 15, 153.
- Schreiber V. *The Hypothalamo — hypophyseal system*. Prague, 1963.
- Scott J. P. J. *Hered.*, 1942, 33, 11.
- Scott J. P. J. *Comp. Psychol.*, 1946, 39, 379.
- Scriabine A., Blake M. *Psychopharmacologia*, 1962, 3, 224.
- Senault B. *Psychopharmacologia*, 1970, 18, 271.

- Segundo J. P., Naquet R., Buser P. J. *Neurophysiol.*, 1955, 18, 236.
 Sepinwall J., Grodsky F. S. *Life Sciences*, 1969, 8, part 2, 45.
 Shute C. C. D., Lewis P. R. *Brit. Med. Bull.*, 1966, 22, 221.
 Seward J. P. J. *Comp. Psychol.*, 1945, 38, 175.
 Silverman A. P. *Brit. J. Pharmacol.*, 1965, 24, 579.
 Silverman A. P. *Behaviour*, 1966, 21, 1.
 Skinner B. F. *The behavior of organisms*. N. Y., 1938.
 Slotnick B. M., Mc Mullen M. F. *Physiol. a. Behav.*, 1972, 8, 333.
 Sofia R. D. *Life Sciences*, 1969, 8, 705.
 Spiegel I. M., Trivett S., Frazer D. J. *Comp. Physiol. Psychol.*, 1972, 78, 409.
 Stark P., Boyd E. S. *Feder. Proc.*, 1963, 22, 169.
 Stein L. In: *Recent Advances in Biol. Psychiatry*, vol 4, N. Y., 1962 a, 288.
 Stein L. J. *Comp. Physiol. Psychol.*, 1962 b, 55, 405.
 Stein L. In: *Animal Behavior and drug action*. London, 1964 a, 91.
 Stein L. *Feder. Proc.*, 1964 b, 23, 836.
 Stein L. In: *Psychopharmacology: A Review of Progress 1957—1967*. Washington, 1968, 105.
 Sweetman L., Nyhan W. L. *Nature* 1967, 215, 859.
 Tedeschi R., Tedeschi D., Mucha A., Cook L., Mattis P., Fellows E. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1959, 125, 28.
 Tellegen A., Horn J. M. J. *Comp. Physiol. Psychol.*, 1972, 78, 297.
 Thor D. H., Hoats D. L., Thor C. J. *Psychonomic Sci.*, 1970, 18, 137.
 Tikal K., Benesova O. *Activ. nerv. super.*, 1972, 14, 168.
 Uhrich J. J. *Comp. Psychol.*, 1938, 25, 373.
 Uhrich J. *Ecology*, 1940, 21, 100.
 Uyeno E. T. J. *Pharmac. Sci.*, 1966, 55, 215.
 Uyeno E. T., Benson N. M. *Psychopharmacologia*, 1965, 7, 20.
 Valzelli L. In: *Advances Pharmacol.* N. Y., 1967, 5, 79.
 Valzelli L. In: *Agressive Behavior*. Amsterdam, 1969, 70.
 Valzelli L. *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.*, 1972, 196, 221.
 Van Hemel P. E. J. *Exp. Anal. Behav.*, 1972, 17, 237.
 Vergnes M., Karli P. *Physiol. a. Behav.*, 1969, 4, 889.
 Wasman M., Flynn J. P. *Arch. Neurol.*, 1962, 6, 220.
 Wiley R. G., Dilts S. L., Berry C. A. *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.*, 1971, 192, 231.
 Weltman A. S., Sackler A. M., Schwartz R., Stroman S. *Experientia*, 1967, 23, 782.
 Williams D. J., Russell P. A. *Brit. J. Psychol.*, 1972, 63, 593.
 Wise C. D., Berger B. D., Stein L. *Science*, 1972, 177, 180.
 Wolf A., Von Haxthausen E. F. *Arzneimittel-Forschung*, 1960, 10, 50.
 Yen H. C. Y., Stanger R. L., Millman N. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1958, 122, 85A.
 Yen C. Y., Stanger R. L., Millman N. *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.*, 1959, 123, 179.



НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СИСТЕМНЫХ ПРОЦЕССОВ

М-33103

Сдано в набор 12/1 1974 г.

Подписано к печати 5/II 1974 г.

Бумага тип. № 1.

Формат 60×90¹/₁₆.

Цена 1 р. 80 к. Тираж 2000

Печ. лист. 11,5+1 вкл.

Заказ № 7

Ленинградская типография № 12 им. М. И. Лоханкова Союзполиграфпрома
 при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств,
 полиграфии и книжной торговли
 196126, Ленинград, ул. Правды, 15

8, 236.

3, 333.

ychol., 1972, 78, 441.

N. Y., 1962 a, 23.

1964 a, 91.

ss 1957—1967. Wash-

, Fellows E. J. Pharma

2, 78, 297.

1970, 18, 137.

7, 20.

0.

armacodyn. Ther., 1971, 132, 201.

S. Experientia, 1967, 23, 782.

3, 593.

180.

ing, 1960, 10, 50.

l. Exp. Ther., 1968, 122, 851.

armacodyn. Ther., 1968, 121.

СИСТЕМНЫХ ПРОЦЕССОВ

Подписано к печати 30.07.71.
Цена 1 р. 80 к. Тираж 200.

Заказ № 7

Ханкова Союзгосиздат

СССР по делам издательств

Москва, 15

Цена 1 р. 80 к.

